Über die Darstellung substituierter Amino-phosphonigsäuren

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christian Schimpfky

aus Großenhain/Sachsen

1966

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Über die Darstellung substituierter Amino-phosphonigsäuren

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christian Schimpfky

aus Großenhain/Sachsen

1. Berichterstatter : Prof. Dr. N. Kreutzkamp

2. Berichterstatter : Prof. Dr. G. Schenck

Tag der mündlichen Prüfung : 12. Juli 1965

Tag der Promotion: 18. FEB 1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Meinen Eltern und meiner Frau gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

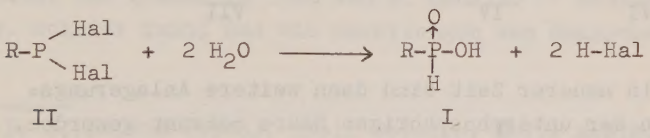
https://archive.org/details/IA41535704_0078

1. Einleitung und Problemstellung

Als Phosphonigsäuren bezeichnet man eine Gruppe einbasischer organischer Säuren des Phosphors der allgemeinen Formel I, in denen das Phosphor-Atom direkt an ein Kohlenstoff-Atom gebunden ist und wegen der Anwesenheit einer

I

P-H-Bindung die Oxydationszahl +3 besitzt. Unsubstituierte Phosphonigsäuren sind schon lange bekannt [1]; sie wurden durch vorsichtige Hydrolyse von Dihalogen-phosphinen (II) in glatter Reaktion erhalten:



II I

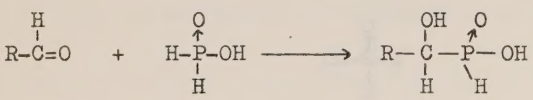
Jedoch sind die dafür benötigten Dihalogen-phosphine verhältnismäßig schwierig darstellbar. Da außerdem die Reaktion zur Darstellung substituierter Phosphonigsäuren nicht ge-

---

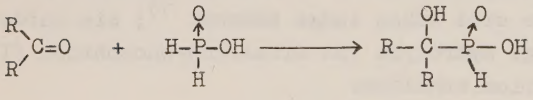
1) Literaturzusammenstellung siehe Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band XII/1, S. 294 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963

eignet ist und das gleiche auch für einige weitere Bildungsweisen der Säuren gilt, besteht besonderes Interesse an Synthesen von Phosphonigsäuren, die von der leicht zugänglichen unterphosphorigen Säure ausgehen.

Schon um die Jahrhundertwende fanden unabhängig voneinander J.Ville [2] und C. Marie [3], daß unterphosphorige Säure (IV) mit Aldehyden (III) und Ketonen (VI) bei längerem Erhitzen eine Phosphor-Kohlenstoff-Bindung ausbildet und ein Wasserstoff-Atom der unterphosphorigen Säure an den Sauerstoff der Carbonylgruppe wandert, wobei eine α-Hydroxy-phosphonigsäure (V bzw.: VII) entsteht:



III IV V



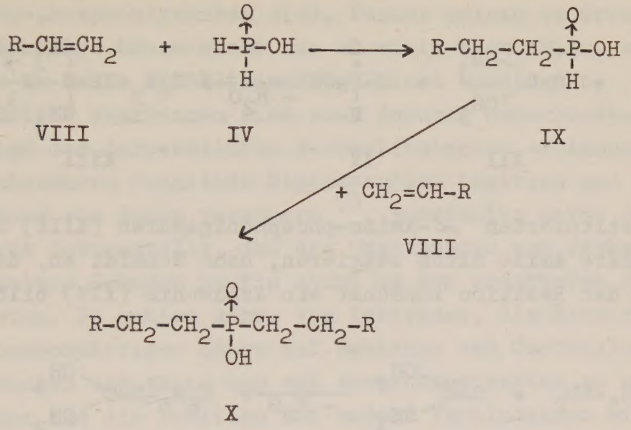
VI IV VII

Erst in neuerer Zeit sind dann weitere Anlagerungsreaktionen der unterphosphorigen Säure bekannt geworden.

---

2) J. Ville, Ann.chim. (6) 23, S. 289 (1891)
3) C. Marie, Ann.chim. (8) 3, S. 335 (1904)

In einigen Patentschriften [4] ist die Addition an 1-Olefine (VIII) in Gegenwart peroxydischer Katalysatoren beschrieben,



die in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen zu Phosphonigsäuren (IX) oder durch weitere Umsetzung zu Phosphinsäuren (X) führt. Auch nach dieser Methode sind bisher nur unsubstituierte Phosphonigsäuren dargestellt worden.

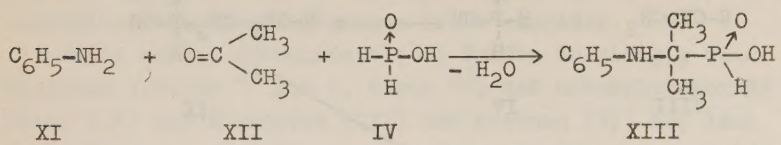
Sehr viel variationsfähiger und für die Synthese substituierter Amino-phosphonigsäuren interessanter ist eine Reaktion, die erstmalig 1948 von H. Schmidt [5] beschrieben wurde. Schmidt fand, daß die Umsetzungen von Gemischen aus

---

4) A.P. 2,724,718 (1948), Shell Develop; Erf.: A.R.Stiles und F.Rust; C.A. 50, 10124 (1956) -
A.P. 2,648,695 (1949), Shell Develop; Erf.: C.W.Smith; C.A. 48, 8252 (1954) -
E.P. 660,918 (1949), Bataafsche (Shell); C.A. 46, 8145 (1952) -
A.P. 2,957,931 (1949), Socony Mobil Oil Co; Erf.: L.A. Hamilton und R.H.Williams; C.A. 55, 10317 (1961)

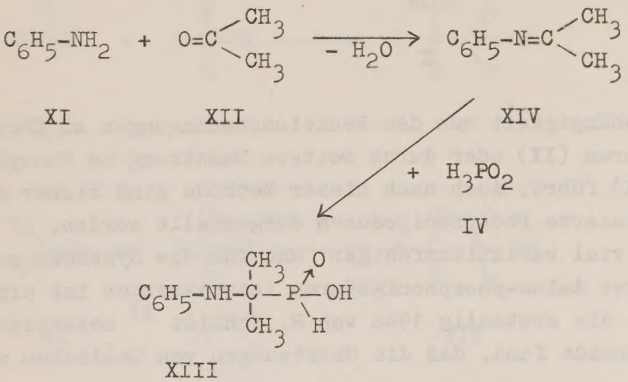
5) H.Schmidt, Chem. Ber. 81, 477 (1948)

Carbonylverbindungen, vorallem Aceton (XII), und primären Aminen, z.B. Anilin (XI), mit unterphosphoriger Säure (IV)



XI XII IV XIII

zu N-substituierten α-Amino-phosphonigsäuren (XIII) führen. Da sekundäre Amine nicht reagieren, nahm Schmidt an, daß sich bei der Reaktion zunächst ein Azomethin (XIV) bildet,



XI XII XIV IV XIII

das dann ein Molekül unterphosphorige Säure (IV) zum End= produkt addiert.

Dieser Reaktionsmechanismus wurde im Arbeitskreis von N. Kreutzkamp, besonders von K.F. Storck [6], eingehend untersucht und bestätigt. Insbesondere wurde ausgeschlossen, daß es sich um eine Mannich-Reaktion ähnliche Umsetzung handelt. Weiter ergab sich, daß die aus Carbonylver= bindungen und unterphosphoriger Säure allein entstehenden

---

6) K.F. Storck, Dissertation, Marburg/Lahn 1961

α-Hydroxy-phosphonigsäuren (vgl. S.6) nicht Zwischen=produkt bei der Bildung der α-Alkylamino - und α-Aryl=amino-phosphonigsäuren sind. Ferner gelang es Storck unter=phosphorige Säure nicht nur an viele Azomethine, sondern auch an Azine verhältnismäßig leicht anzulagern.

Diese Reaktionen sind auch dadurch bemerkenswert, weil einige der dargestellten N-substituierten α-Amino-phos=phonigsäuren fungizide Eigenschaften besitzen und die Keimung von Samen verzögern [7]. Anderseits hatte schon Storck festgestellt, daß die Umsetzungen aus bisher un=bekannten Gründen häufig nicht zu den erwarteten Produkten führten. Es schien daher von Interesse, die Einwirkung von unterphosphoriger Säure auf Gemische von Carbonylver=bindungen und Amine und auf Azomethine weiter zu unter=suchen und die Reaktion auf andere Verbindungen mit Kohlen=stoff-Stickstoff-Mehrfachbindungen auszudehnen.

Die Durchführung dieser Reaktionstypen, vorallem mit Oximen, Hydrazonen, Acylhydrazonen und Enaminen, die Fest=legung ihrer Grenzen und die Untersuchung der entstehenden Reaktionsprodukte, waren Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

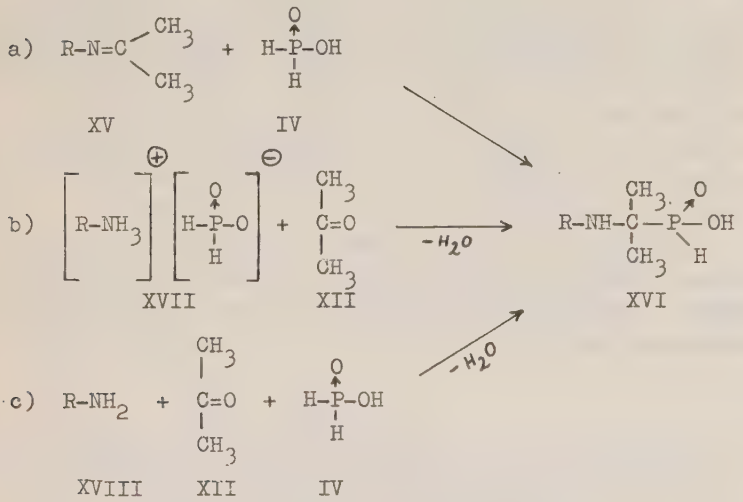
2. Umsetzungen von unterphosphoriger Säure mit Gemischen aus Aceton und primären aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aminen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, besteht die erste Aufgabe dieser Arbeit darin, zunächst eine große Zahl verschiedener aliphatischer, aromatischer und hetero=cyclischer Amine mit unterphosphoriger Säure und einer Carbonylverbindung umzusetzen, um aus der Bildung der ent=sprechenden substituierten Amino-phosphonigsäuren Auf=schlüsse über die Grenzen der Reaktion zu erhalten. Als Carbonylkomponente wurde aus Gründen, auf die noch näher

7) N. Kreutzkamp, unveröffentlicht

eingegangen wird, fast ausschließlich Aceton benutzt.

Die Umsetzungen können grundsätzlich auf drei verschiedene Arten durchgeführt werden. Man kann einmal das Azomethin (XV) mit unterphosphoriger Säure (IV) zur Reaktion bringen (a), oder man stellt zunächst aus Amin (XVIII) und unterphosphoriger Säure (IV) das Ammonium-hypophosphit (XVII) dar und setzt mit Aceton (XII) um (b), oder man



gibt Amin (XVIII) und unterphosphorige Säure (IV) in Aceton (XII) zusammen und erwärmt bis zum Eintritt der Reaktion (c). Wie Modellversuche ergaben, ist weder in der Ausbeute der gebildeten Amino-phosphonigsäure (XVI), noch in der Reaktionsdauer oder der Reinheit des Produktes ein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Ausführungsformen festzustellen. Die Umsetzungen der ersten Versuchsreihe wurden daher alle nach der Methode c mit den drei Einzelkomponenten ausgeführt. Die eingesetzten Amine, die Formeln der erhaltenen Amino-phosphonigsäuren und ihre Schmelzpunkte, sowie die Ausbeuten der erfolgreich verlaufenen Reaktionen sind in Tabelle 1 enthalten. Alle dargestellten Amino-

Tabelle 1

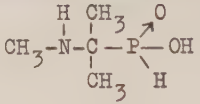
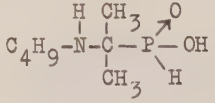
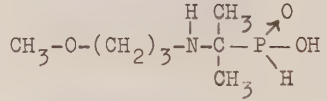
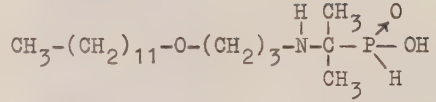
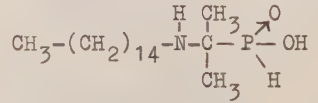
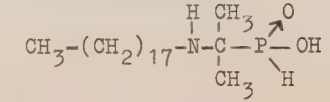
Amin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
CH_3-NH_2		221	62
$C_4H_9-NH_2$		219	67
$HO-CH_2-CH_2-NH_2$	———	—	–
$CH_3-O-(CH_2)_3-NH_2$		191	32,5
$CH_3-(CH_2)_{11}-O-(CH_2)_3-NH_2$		180	74,4
$CH_3-(CH_2)_{14}-NH_2$		175-177	54,6
$CH_3-(CH_2)_{17}-NH_2$		200	58,7

Tabelle 1 (1. Fortsetzung)

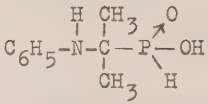
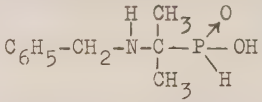
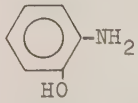
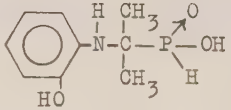
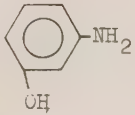
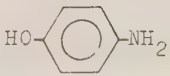
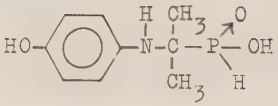
Amin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
$C_6H_5-NH_2$		bereits von H. Schmidt dargestellt [5]	
$C_6H_5-CH_2-NH_2$		215	56,3
		189	47,5
	———	—	-
		231	75,4

Tabelle 1 (2. Fortsetzung)

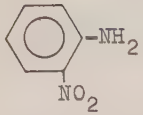
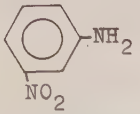
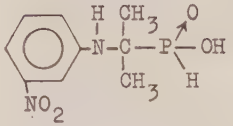
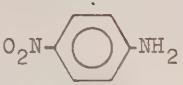
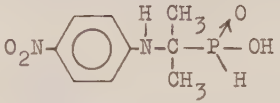
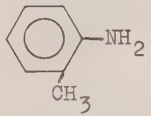
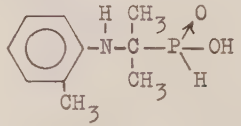
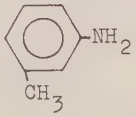
Amin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
	———	—	-
		149	39,3
		132	57,4
		110	86,3
	———	—	-

Tabelle 1 (3. Fortsetzung)

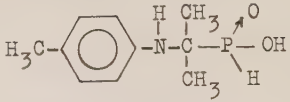
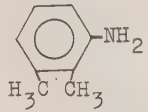
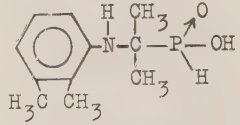
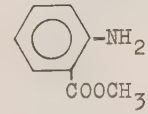
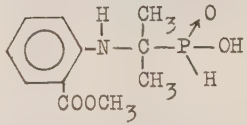
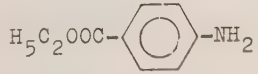
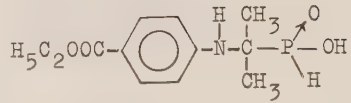
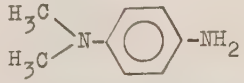
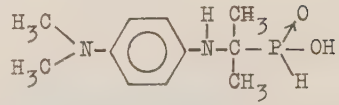
Amin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
		198	68
		134	70,4
		—	25,3
		131	45
		225	68,2

Tabelle 1 (4. Fortsetzung)

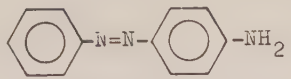
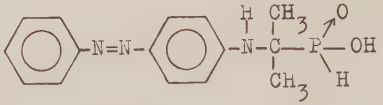
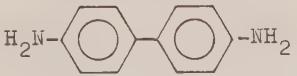
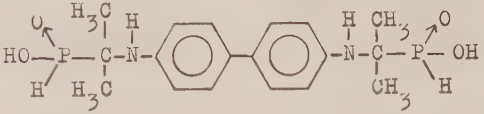
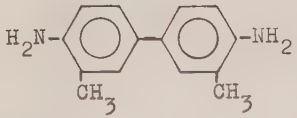
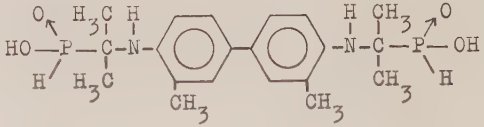
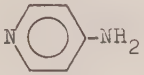
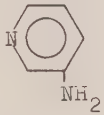
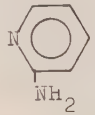
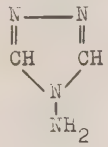
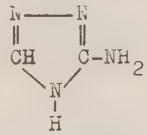
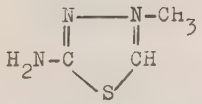
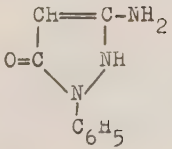
Amin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
		169	72,6
		195	72
		160	79
	———	—	–
	———	—	–
	———	—	–

Tabelle 1 (5. Fortsetzung)

Amin	Phosphonigsäure	F (C^o)	Ausbeute (%)
	——	—	–
	——	—	–
	——	—	–
	——	—	–

phosphonigsäuren sind fast ausnahmslos feste, kristalline Substanzen. Ihre Löslichkeiten, besonders die der aus aliphatischen Aminen erhaltenen Derivate, wiesen darauf hin, daß sie z.T. als innere Salze vorliegen:

Sie sind gegen Lauge recht beständig und lösen sich darin unter Salzbildung. Wie schon H. Schmidt [5] feststellte, verhalten sie sich gegenüber Silbernitrat und Quecksilber-(II)-chlorid als echte Phosphonigsäuren. Mit Silbernitrat tritt beim Erwärmen eine Reduktion zu Silber ein. Quecksilber-(II)-chlorid wird erst durch längeres Kochen zu Quecksilber-(I)-chlorid, nicht dagegen zu Quecksilber reduziert.

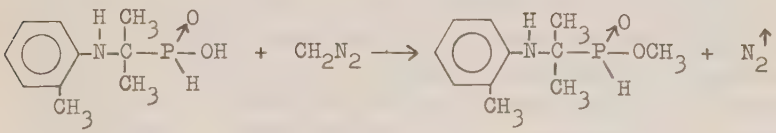
Bemerkenswert ist die äußerst leicht eintretende Hydrolyse der meisten Amino-phosphonigsäuren in saurer Lösung. Im Gegensatz zu den Angaben von H. Schmidt [5] ist zur hydrolytischen Spaltung der Säure in Amin, Aceton und unterphosphoriger Säure nur in seltenen Fällen langes Kochen mit Säure erforderlich. Besonders die in Wasser löslichen Säuren aus aliphatischen Aminen zersetzen sich häufig schon beim Eintragen in 0,1 n Säure-Lösung. Einige zerfallen sogar schon langsam beim Erwärmen in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln in ihre Komponenten. Dies ist einer der Gründe, warum manche Amino-phosphonigsäuren nicht aus den Einzelkomponenten, - da bei dieser Reaktion Wasser entsteht - , dargestellt werden können. Wie später noch gezeigt wird, führt in solchen Fällen die Anlagerung wasserfreier unterphosphoriger Säure an die vorgebildeten Azomethine leichter zum Ziel, da sich bei dieser Reaktion kein Wasser bildet. Die α-Amino-phosphonigsäuren sind also noch labiler als die gleichfalls säureempfindlichen α-Aminosulfonsäuren, zu denen eine gewisse Ähnlichkeit auch in der Darstellung besteht.

Überraschend war ferner die große Labilität der substituierten Amino-phosphonigsäuren gegen Oxydationsreaktionen. Während unsubstituierte Phosphonigsäuren (I) ohne Schwierigkeiten zu den entsprechenden Phosphonsäuren (XIX) oxydiert werden [8], ist es mir trotz vieler Versuche

I XIX

nicht gelungen ein Oxydationsmittel zu finden, das die Amino-phosphonigsäuren zu den Amino-phosphonsäuren oxydiert. In allen untersuchten Fällen trat bei den Oxydationsversuchen völliger Zerfall der Amino-phosphonigsäuren ein.

Im Gegensatz zu diesen Oxydationsreaktionen ließen sich Veresterungen der phosphonigsauren Gruppe unter schonenden Bedingungen mit Diazomethan (XXI) durchführen. So konnte ich die (α-o-Methyl-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XX)



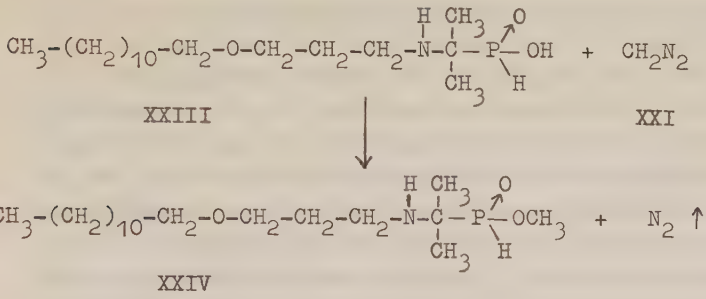
XX XXI XXII

in den entsprechenden Amino-phosphonigsäure-methylester (XXII) überführen. Der Ester ist eine Flüssigkeit, die sich in ihren Lösungseigenschaften stark von der unveresterten Säure unterscheidet. Auch der aus (α-3-Lauryl-oxypropyl-amino)-isopropyl-phosphonigsäure (XXIII) mittels Diazo-

---

8) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band XII/1, S. 358, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963

methan (XXI) hergestellte Methylester (XXIV) ist eine

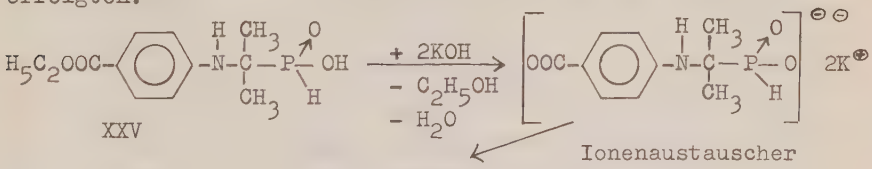


XXIII XXI

XXIV

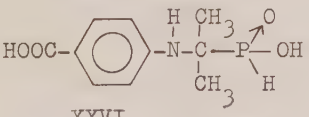
Flüssigkeit mit ähnlichen Eigenschaften.

Auch Veränderungen an der funktionellen Gruppe des Aminrestes der substituierten Amino-phosphonigsäuren lassen sich erzielen, wenn Säuren ausgeschlossen bleiben. Beispiele hierfür sind die von mir durchgeführten Verseifungen der (∝-4-Carbäthoxy-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XXV) und der (∝-2-Carbmethoxy-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XXVII), die durch Erwärmen mit Lauge erfolgten:

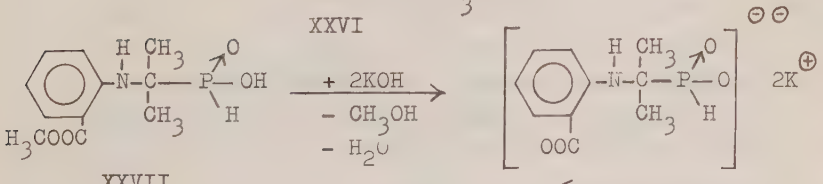


XXV

Ionenaustauscher

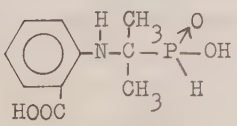


XXVI



XXVII

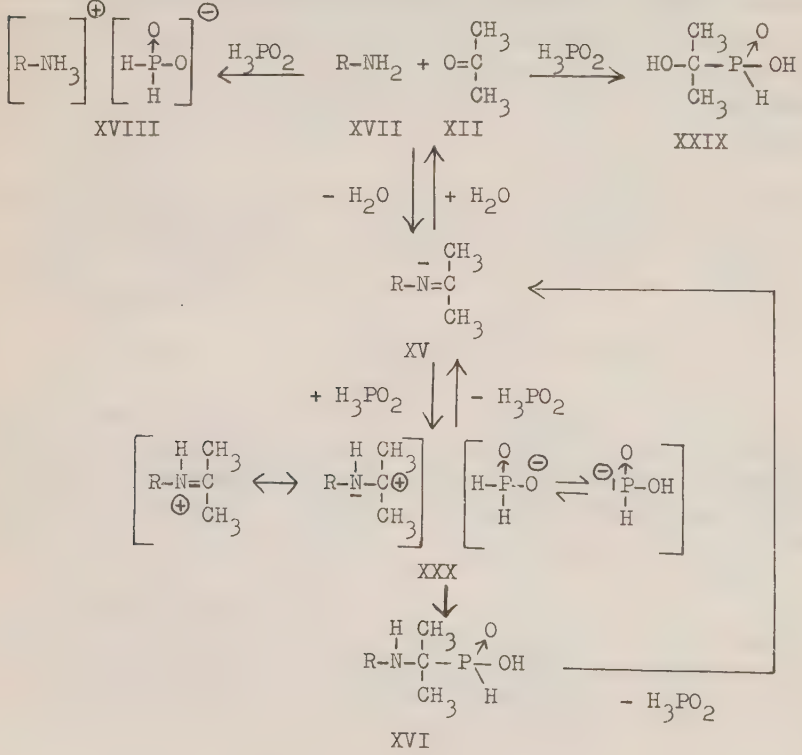
Ionenaustauscher



XXVIII

Mit Hilfe eines sauren Ionenaustauschers wurden aus den erhaltenen Kali-salzen die Säuren (XXVI und XXVIII) in Freiheit gesetzt.

Zusammenfassend ergibt sich bei einem Vergleich der Einzelversuche der ersten Versuchsreihe, der Eigenschaften der dargestellten Amino-phosphonigsäuren und der Ausbeuten, unter Einbeziehung weiterer Umsetzungen, die nicht zu den erwarteten Amino-phosphonigsäuren führten, eine wesentliche Erweiterung der von Storck dargelegten Anschauungen [6] über den Reaktionsverlauf. Hierdurch wird nicht nur die Entstehung der Phosphonigsäuren verständlich, sondern es wird auch ein Bild über die hemmenden und fördernden Faktoren der Reaktion erhalten. Die Bildung der Säuren erfolgt offenbar in einer Folge von Gleichgewichtsreaktionen, die im mittleren Teil des folgenden Reaktionsschemas aufgezeigt sind:



Nach diesen Vorstellungen muß sich als Voraussetzung für den Eintritt der Reaktion zunächst aus Amin (XVII) und Aceton (XII) das Azomethin (XV) bilden. Hierbei ist es offenbar nicht notwendig , daß die Menge der im Gleichgewicht befindlichen Schiff'schen Base besonders groß ist, denn auch solche Amine, die nur schlecht mit Aceton reagieren, setzen sich glatt um. Bei der nun folgenden Einwirkung der unterphosphorigen Säure auf das Azomethin (XV) wird zuerst, wie mit anderen Säuren, ein Immonium-Salz (XXX) entstehen. In diesem Kation ist, wie bei allen Immonium-Salzen, mit starker Carbenium-aktivität zu rechnen [9]. Anderseits besteht im Anion des Salzes, wie bei allen Anionen von Säuren des Phosphors mit P-H-Bindung, eine Tautomerie mit dem entsprechenden Anion des drei-bindigen Phosphors. Diese Anionen sind sehr stark nukleophil, so daß verständlich wird, warum sich Kation und Anion des Salzes (XXX) so leicht zu Phosphonigsäuren (XVI) vereinigen.

Aus dem angegebenen Schema können ferner Anhaltspunkte über fördernde und hemmende Einflüsse auf die Reaktion gewonnen werden. Im Einzelnen ergibt sich folgendes Bild:

1. Da die meisten der aufgeführten Reaktionsstufen reversibel sind, wird die Bildung der Phosphonigsäure stark begünstigt, wenn diese im Reaktionsmedium schwer löslich ist und sich dadurch der Einwirkung des sauren Milieus entzieht, das durch das abgeschiedene Wasser und durch die Anwesenheit der unterphosphorigen Säure bedingt ist. Es wurde bereits erwähnt, daß manche der leicht löslichen Amino-phosphonigsäuren sich schon beim Erhitzen mit Wasser zersetzen; dies sind aber die Bedingungen unter denen die Darstellung erfolgt. In den Löslichkeitsbedingungen dürfte eine der Hauptursachen für das Versagen der Reaktion mit verschiedenen Hydroxy-aminen zu suchen sein.
2. Da das Azomethin Zwischenprodukt der Reaktion ist, muß die

---

9) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band XI/2 , S. 616 , Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963

Umsetzung in den Fällen versagen, in denen sich diese Zwischenverbindung nicht wenigstens in kleinen Mengen bildet. Die Möglichkeiten für ihre Bildung steigen natürlich, wenn die Carbonylkomponente im Überschuß eingesetzt wird. Das kann im Falle niederer Ketone - und besonders des Acetons - mit Vorteil geschehen, weil das gleichzeitig gute Lösungsmittel für die Reaktionspartner sind und anderseits mit unterphosphoriger Säure selbst nur sehr langsam reagieren. (Siehe auch 4.)

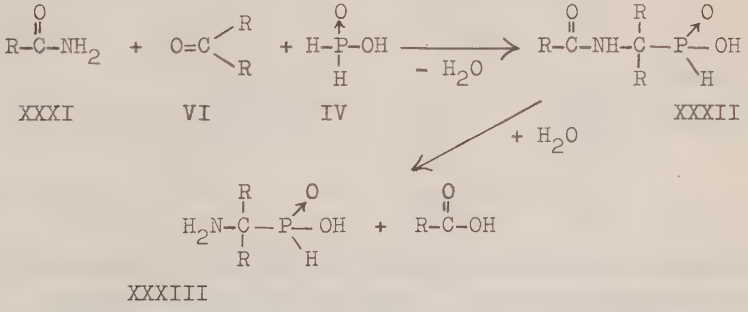
3. Zu Beginn der Reaktion vereinigen sich Amin und unterphosphorige Säure stets zum Ammonium-salz. Da das Salz zur Azomethin-bildung nicht befähigt ist, ist eine Zerlegung in diese Komponenten eine weitere Vorbedingung für den Reaktionseintritt. Ist das Ammonium-hypophosphit im Reaktionsmedium sehr schwer löslich, so unterbleibt dieser Zerfall und die Umsetzung endet auf dieser Stufe. Dies ist z.B. bei sämtlichen Aminen eingetreten, die sich von stickstoffhaltigen Heterocyclen ableiten. Wie bereits aus Tabelle 1 ersichtlich, konnte ich aus den drei isomeren Amino-pyridinen, aus 4-Amino-1,2,4-triazol, 3-Amino-1,2,4-triazol, 2-Amino-4-methylthiazol und 1-Phenyl-3-aminopyrazolon-(5) keine Phosphonigsäuren erhalten. In allen Fäller blieb die Reaktion auf der Bildung des Ammonium-hypophosphits beschränkt. Dagegen setzten sich die Amine vom Typ des Benzidins glatt zu den Bis-Verbindungen um.

4. H. Schmidt [5] hatte einen Widerspruch in der Tatsache gesehen, daß die Reaktion einerseits über Azomethine verläuft, anderseits aber mit Ketonen glatter vor sich geht und bessere Ausbeuten gibt, als mit Aldehyden, die ihrerseits leichter Azomethine bilden als Ketone. Dieser nur scheinbare Widerspruch erklärt sich daraus, daß Ketone nur sehr langsam mit unterphosphoriger Säure in die entsprechenden α-Hydroxy-phosphonigsäuren übergeführt werden, während Anlagerungsreaktionen mit Aldehyden sehr viel schneller erfolgen. Da diese Umsetzungen nicht reversibel und die Hydroxy-phosphonigsäuren nicht Zwischenprodukte

der Reaktion sind, beeinträchtigt ihre Entstehung die Bildung der Amino-phosphonigsäuren. In den Fällen, die nicht zu Amino-phosphonigsäuren führen, wird bei sehr langen Reaktionszeiten mit Aceton stets die ∝-Hydroxy-isopropyl-phosphonigsäure (XXIX) erhalten.

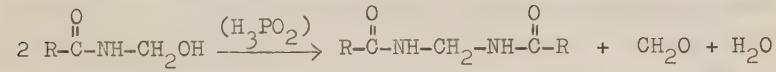
3. Versuche zur Darstellung von Acylamino-phosphonigsäuren und die Synthese von ∝-Amino-benzyl-phosphonigsäure

Phosphonigsäuren mit einer unsubstituierten Amino-gruppe (XXXIII) sind noch nicht dargestellt worden, da Ammonium-hypophosphit mit Carbonylverbindungen sich bisher nicht befriedigend umsetzen ließ. Eine gewisse Möglichkeit diese Verbindungen zu erhalten, bestand in der Umsetzung von Säureamiden (XXXI) mit Carbonylverbindungen (VI) und unterphosphoriger Säure (IV) und einer nachträglichen alkalischen Verseifung der Amidgruppe:



Verschiedene Säureamide und Ketone ergaben unter wechselnden Versuchsbedingungen jedoch in keinem Falle Anhaltspunkte für eine Umsetzung. Offenbar reagierten Säureamide mit Ketonen auch nicht spurenweise unter Bildung einer Kohlen-stoff-Stickstoff-Doppelbindung, an die sich die unter-phosphorige Säure anlagern könnte. Ebenso ergebnislos ver-liefen Versuchsreihen, bei denen zunächst Acetamid und Benzamid mit dem reaktionsfähigen Paraformaldehyd und

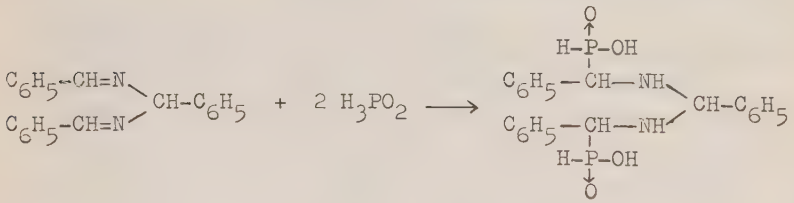
unterphosphoriger Säure und schließlich die Methylol-amide mit unterphosphoriger Säure umgesetzt wurden. Im ersteren Falle blieben die Reaktionsteilnehmer unverändert, während die Methylol-amide (XXXIV) bei längerem



XXXIV XXXV

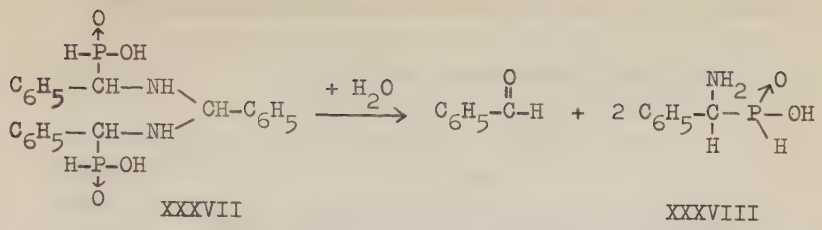
Erhitzen lediglich in die Methylen-bis-amide (XXXV) übergingen. Dieses negative Ergebnis, besonders mit den Methylol-verbindungen, bestätigt erneut die Tatsache, daß Zwischenprodukte, wie sie bei der Mannich-Reaktion auftreten, nicht mit unterphosphoriger Säure reagieren.

Die Synthese einer unsubstituierten Amino-phosphonigsäure gelang mir jedoch auf einem anderen Weg, bei dem unterphosphorige Säure (IV) an die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung des Hydrobenzamids (XXXVI) angelagert wurde.



XXXVI IV XXXVII

Das Anlagerungsprodukt (XXXVII) besitzt alle Eigenschaften eines Benzaldehyd-aminals, vorallem die hohe Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindungen gegen Säure. Da es gleichzeitig eine Bis-phosphonigsäure ist, genügte schon das Zufügen einer geringen Menge Wasser zu einer alkoholischen Lösung der Verbindung, um das Aminal zu spalten. Dabei entstanden neben Benzaldehyd zwei Moleküle α-Aminobenzyl-phosphonigsäure (XXXVIII), der erste Vetreter einer

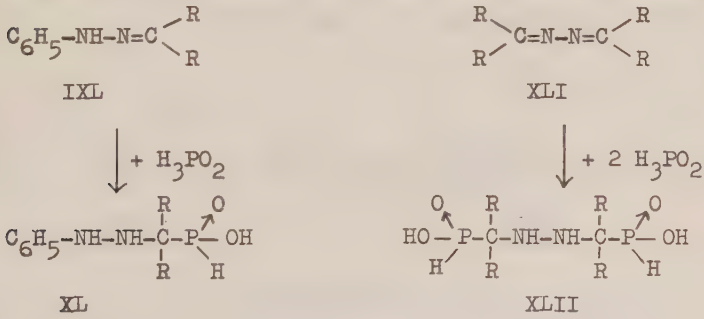


XXXVII XXXVIII

∝-Amino-phosphonigsäure mit unsubstituierter NH_2-Gruppe.

4. Umsetzungen von unterphosphoriger Säure mit Hydrazonen, Acylhydrazonen und Oximen

Wie K.F. Storck gezeigt hat, reagiert unterphosphorige Säure ähnlich wie mit Azomethinen (XV) auch mit Phenyl= hydrazon (IXL) und Azinen (XLI) unter Anlagerung zu Mono -

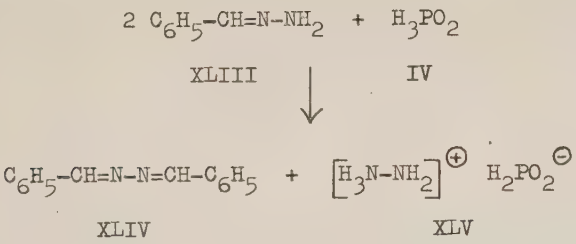


IXL XLI XL XLII

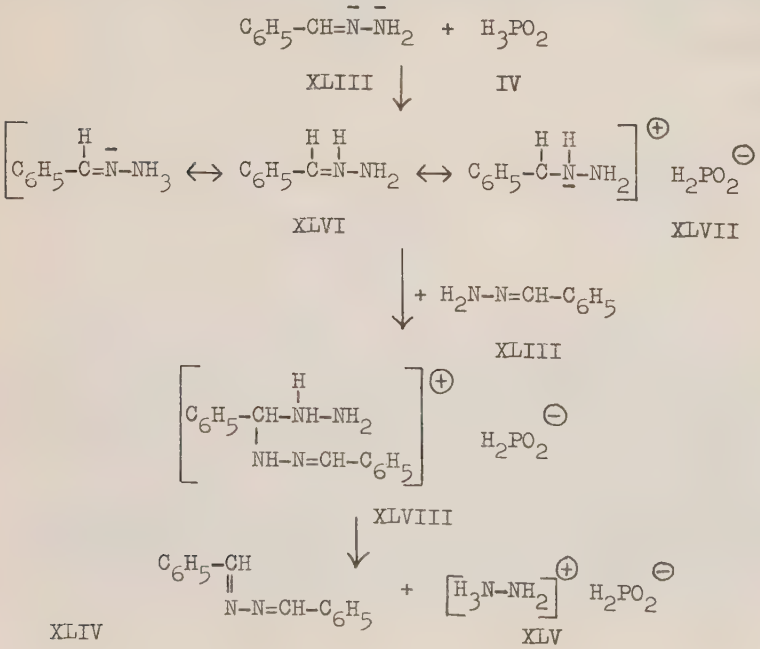
bzw. Bis-phosphonigsäuren (XL und XLII). Es war daher zu erwarten, daß auch andere Derivate des Hydrazins, die eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung besitzen, ähnlich re= agieren würden.

Es wurde zunächst Benzaldehyd-hydrazon (XLIII) mit unterphosphoriger Säure (IV) in abs. Alkohol - oder Dioxan - zur Reaktion gebracht. Das Ergebnis war insofern überraschend, da in beiden Fällen keine Anlagerung erfolgte, sondern

momentan Abscheidung von Hydrazonium-hypophosphit (XLV)

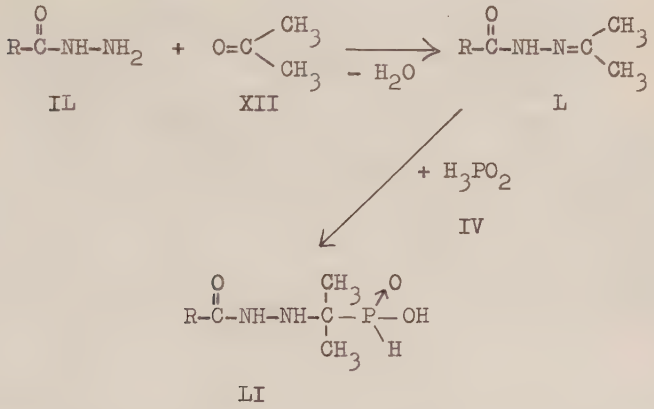


eintrat. Aus der Lösung konnte Benzalazin (XLIV) isoliert werden. Der Verlauf dieser Reaktion läßt sich am einfachsten deuten, wenn man annimmt, daß aus Benzaldehydhydrazon (XLIII) und unterphosphoriger Säure (IV) zunächst, wie bei den Umsetzungen mit Azomethinen, ein Salz mit einem mesomeren Carbenium-Immonium-Kation (XLVI) entsteht. Anders als bei den Azomethinen reagiert das



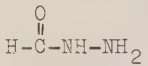
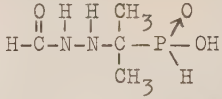
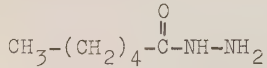
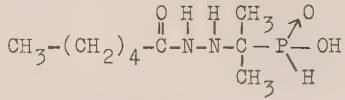
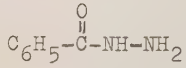
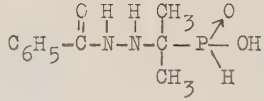
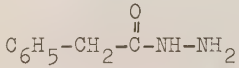
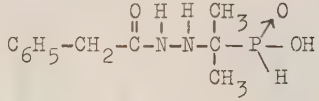
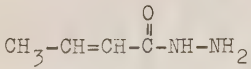
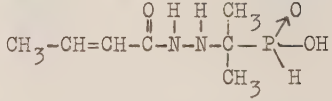
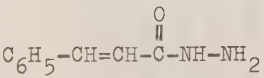
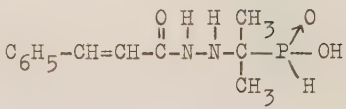
Carbenium-Kation (XLVI) nicht mit dem Hypophosphit-Anion (XLVII), sondern mit einem zweiten Molekül Benzaldehyd-hydrazon (XLIII), deren freie NH_2-Gruppe nukleophile Eigenschaften besitzt. Das dadurch entstehende Salz (XLVIII) zerfällt dann in das Azin (XLIV) und Hydrazonium-hypophosphit (XLV). Die gleiche Umwandlung in Azine und Hydrazonium-hypophosphit wurde auch bei den Hydrazonen des Acetons, Acetophenons und Methyl-propyl-ketons bei Zugabe der unterphosphorigen Säure beobachtet.

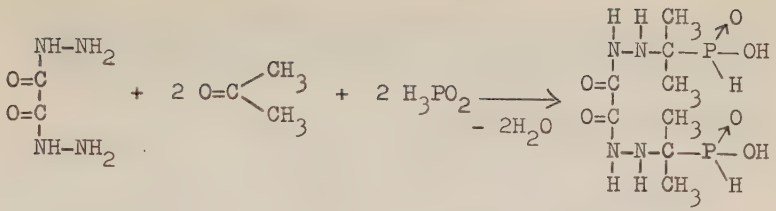
Normal verliefen dagegen die Umsetzungen von unterphosphoriger Säure (IV) mit Acyl-hydrazonen des Acetons (L). Die erwarteten Acyl-hydrazino-phosphonigsäuren (LI) bildeten sich dabei so glatt, daß statt der Acyl-hydrazone (L)



einfach auch die Acylhydrazide (IL) zusammen mit unterphosphoriger Säure (IV) in Aceton (XII) zum Sieden erhitzt werden können. In Tabelle 2 sind die nach diesen Methoden dargestellten Acyl-hydrazino-phosphonigsäuren (LI) aufgeführt. Die Reaktion konnte auch mit Dicarbonsäure-dihydraziden durchgeführt werden. Aus Oxalsäure-dihydrazid (LII) entstand die Bis-phosphonigsäure (LIII), und

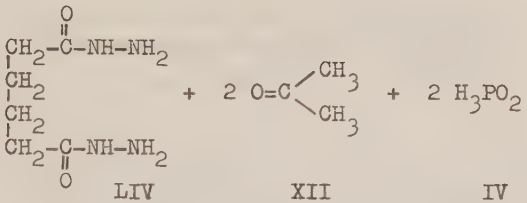
Tabelle 2

Säurehydrazid	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
		122	12,1
		180	67,8
		177	82,8 u. 89
		140	27,4
		143	40,4 u. 50,5
		96	18,7

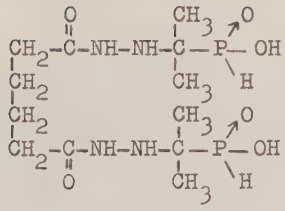


LII XII IV LIII

Adipinsäure-dihydrazid (LIV) ergab in analoger Reaktion die Adipinsäure- dihydrazido-bis-isopropyl-diphosphonig=säure (LV) :



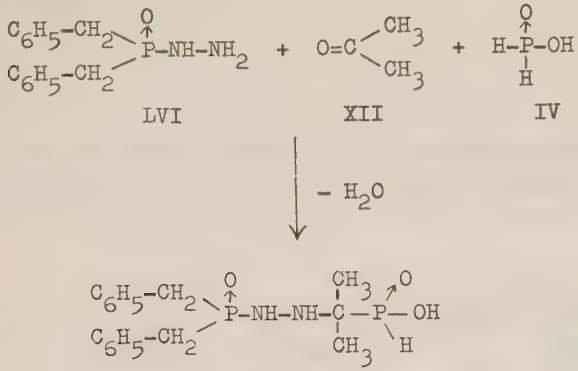
LIV XII IV



LV

Sulfonsäurehydrazide, wie Benzol-sulfonsäurehydrazid, ergaben bei der Reaktion keine Phosphonigsäuren. Diese Hydrazide wurden bei der Umsetzung in unübersichtlicher Weise unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff zersetzt.

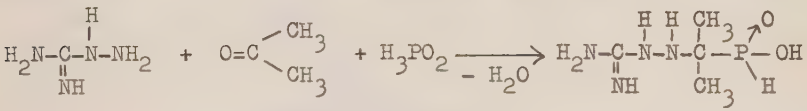
Dagegen konnte ich aus Dibenzylphosphinsäure-hydrazid [10] (LVI) mit Aceton (XII) und unterphosphoriger Säure (IV) die (α-Dibenzyl-phosphinyl-hydrazino)-isopropyl-phosphonigsäure (LVII) erhalten :



LVI XII IV

LVII

Von den Hydraziden der Kohlensäure reagierte nur Aminoguanidin (LVIII) zur Phosphonigsäure (LIX), die schon



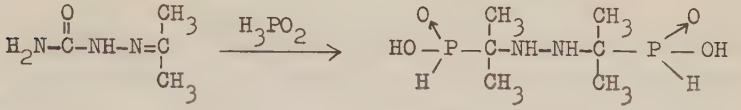
LVIII XII IV LIX

von H. Schmidt [5] dargestellt wurde. Thiosemicarbazid in Aceton - oder Aceton-Thiosemicarbazon - wurde beim Erhitzen mit unterphosphoriger Säure unter Schwefelwasserstoff-Entwicklung zersetzt. Aceton-Semicarbazon (LX) ergab bei längerem Erhitzen mit unterphosphoriger Säure als einziges

---

10) G. Hain, Dissertation, Berlin 1965

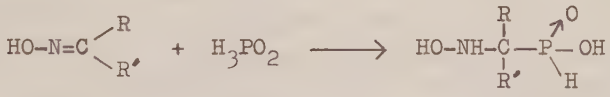
isolierbares Produkt N,N'- Diisopropyl-hydrazin-α, α'-diphosphonigsäure (LXI), eine Verbindung, die Storck durch



LX LXI

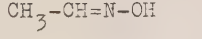
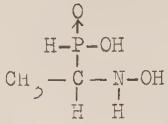
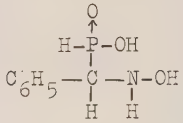
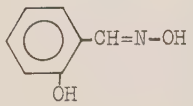
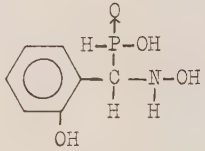
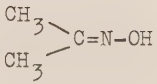
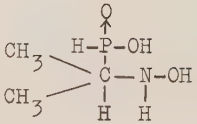
Anlagerung von unterphosphoriger Säure an Isopropyliden-azin erhalten hatte. Vielleicht liegt hier eine ähnliche Reaktion vor, wie sie oben beim Benzaldehyd-hydrazon beschrieben wurde.

Im Gegensatz zu meinen Erwartungen, daß Oxime wegen ihrer nur sehr schwach ausgeprägten Fähigkeit zu Additionsreaktionen nicht mit unterphosphoriger Säure reagieren würden, fand ich, daß sich eine Reihe von Oximen (LXII) in abs. Äthanol mit wasserfreier unterphosphoriger Säure (IV) zu den ziemlich labilen α-Hydroxyl-amino-phosphonigsäuren (LXIII) umsetzen ließen. Die Reaktion verlief mit den Oximen des Acetaldehyds, Benzaldehyds und Salicylaldehyds, sowie mit Aceton-oxim erfolgreich. Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen gibt Tabelle 3. Auch Dimethyl-glyoxim und Acetophenon-oxim reagierten mit unterphosphoriger Säure. Die Isolierung der entstandenen Phosphonigsäuren gelang mir jedoch nicht.



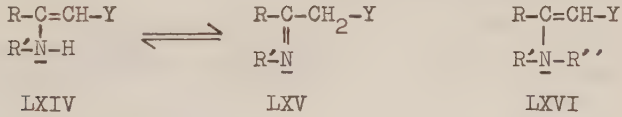
LXII IV LXIII

Tabelle 3

Oxim	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
		95-100	11,2
		189	10,7
		167	9,8
		235	23,9

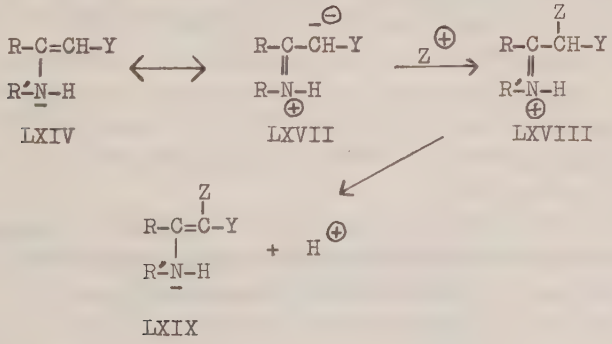
5. Umsetzungen von unterphosphoriger Säure mit Enaminen von β-Dicarbonyl-verbindungen

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Einwirkung von unterphosphoriger Säure auf eine große Zahl von Enaminen aus β-Dicarbonyl-verbindungen untersucht. Von diesen Verbindungen, die sehr leicht aus β-Dicarbonyl-verbindungen - wie Acetessigester und Acetylaceton - und Amin darstellbar sind, ist bekannt, daß sie ähnlich wie die Dicarbonyl-verbindungen selbst in zwei tautomeren Formen, und zwar in einer Enamin-Form (LXIV) und in einer Ketimid-Form (LXV), vorliegen können. Die von sekundären Aminen



LXIV LXV LXVI

abgeleiteten Enamine können dagegen nur in der Enamin-Form (LXVI) existieren. Hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit dieser Enamine ist ferner bekannt, daß sie sehr leicht mit elektrophilen Partnern reagieren [11], wobei diese fast immer an dem Kohlenstoff-Atom angreifen, daß der Carbonyl-gruppe benachbart ist. Infolgedessen formuliert man die Reaktion meist über die mesomere Form (LXVII) :

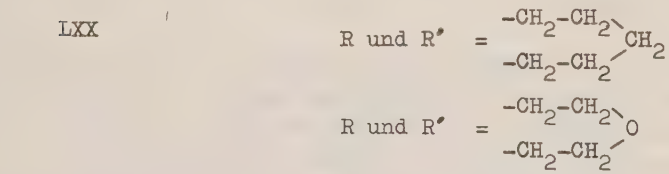


LXIV LXVII LXVIII

LXIX

11) H. Hennecka, Chemie der β-Dicarbonylverbindungen, S. 197, Springer Verlag, Berlin 1950

Umgekehrt sind Reaktionen der Enamine mit nukleophilen Verbindungen gerade wegen der bevorzugten Reaktivität der mesomeren Form (LXVII) nicht bekannt. Es war aus diesem Grunde auch nicht wahrscheinlich, daß unterphosphorige Säure, bzw. ihr nukleophiles Anion, sich mit Enaminen umsetzen würde. Darüber hinaus ist es eine Tatsache, daß die C-C-Doppelbindungen in α-Stellung zu einer Carbonyl-gruppe, wie sie in der tautomeren Form der sekundären Enamine (LXIV) und bei den tertiären Enaminen (LXVI) vorliegen, unter= phosphorige Säure entweder garnicht oder nur nach wochen= langem Erhitzen addieren [12]. In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen reagierte eine Reihe tertiärer Enamine vom Typ der β-Dialkylamino-crotonsäure-äthylester (LXX) nicht mit



LXX

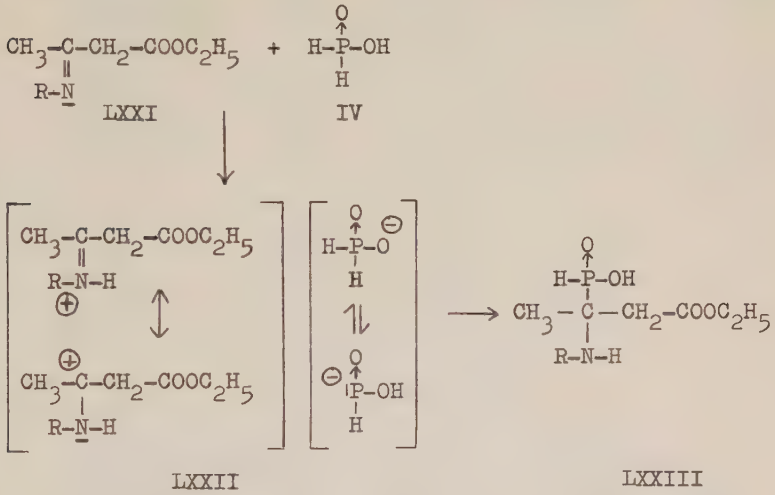
unterphosphoriger Säure unter Anlagerung. Bei längerem Erhitzen der Reaktionsteilnehmer trat lediglich Zersetzung der eingesetzten Produkte ein. Auch andere Versuche, durch Erwärmen von Acetessigsäureester, sekundären Aminen und unterphosphoriger Säure zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen, hatten keinen Erfolg. Dies ist ein neuer Beweis für die Tatsache, daß s e k u n d ä r e Amine mit Car= bonyl-verbindungen und unterphosphoriger Säure keine Phos= phonigsäuren ergeben.

Überraschenderweise addierten aber sekundäre Enamine des Acetessigsäure-äthylesters unterphosphorige Säure ohne besondere Schwierigkeiten. Unter Berücksichtigung der

---

12). N. Kreutzkamp, unveröffentlicht

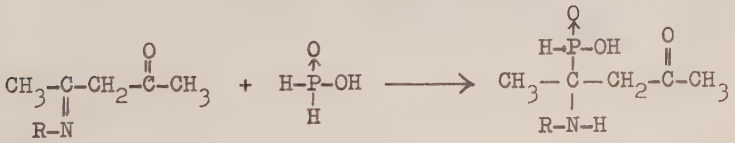
negativen Ergebnisse mit den tertiären Enaminen kann die Reaktion wohl am besten von der Ketimid-Form (LXXI) ausgehend betrachtet werden :



LXXI IV

LXXII LXXIII

Die Umsetzung wurde mit Enaminen verschiedener primärer Amine erfolgreich durchgeführt. Ebenso glatt reagierten auch sekundäre Enamine des Acetylacetons (LXXIV) :



LXXIV IV LXXV

Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

In einigen Fällen war es günstiger, statt der sekundären Enamine die entsprechenden β-Dicarbonyl-verbindungen und primären Amine in die Reaktion einzusetzen. Das galt besonders für Umsetzungen sekundärer Enamine mit aromatischen Amin-Teil. So ließ sich z.B. die 1-Carbäthoxy-2-(4'-methyl-

Tabelle 4

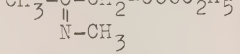
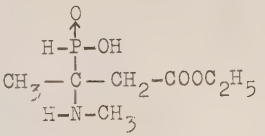
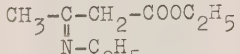
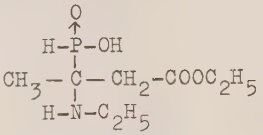
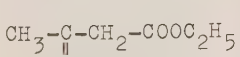
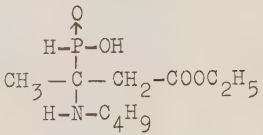
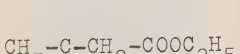
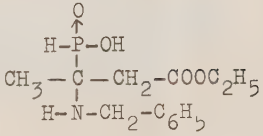
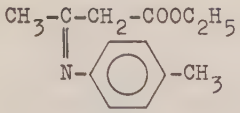
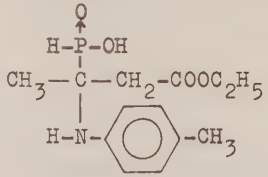
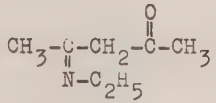
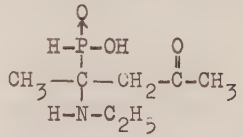
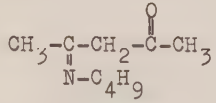
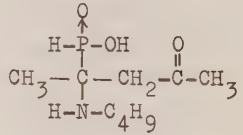
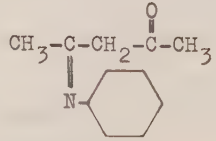
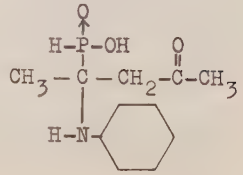
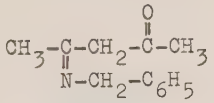
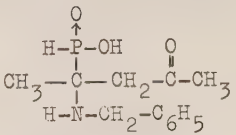
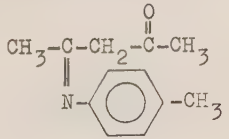
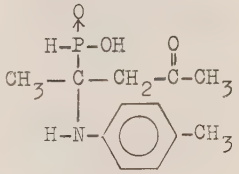
Enamin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
		177	31,9
		188	49,4
		183	27,9
		193	45,5 u. 49,1

Tabelle 4 (1. Fortsetzung)

Enamin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
 x)		129	25,3
		122	20,7
		125	15,4
		138	14,8 u. 20,2

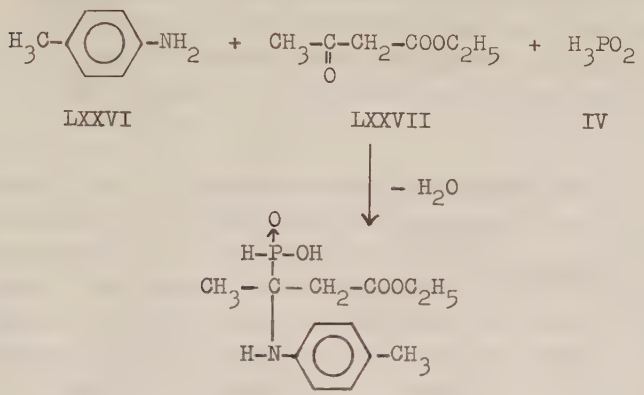
x) Umsetzung erfolgte nicht mit dem Azomethin. Darstellung siehe im experimentellen Teil.

Tabelle 4 (2. Fortsetzung)

Enamin	Phosphonigsäure	F (C°)	Ausbeute (%)
		134	18,3
 x)		195	15,7

x) Umsetzung erfolgte nicht mit dem Azomethin. Darstellung siehe im experimentellen Teil.

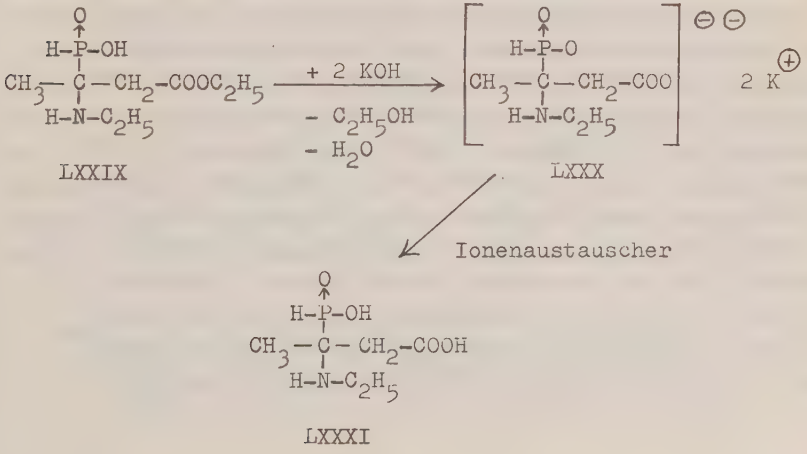
phenylamino)-propan-phosphonigsäure-(2) (LXXVIII) besser aus p-Toluidin (LXXVI), Acetessigsäure-äthylester (LXXVII) und unterphosphoriger Säure (IV) herstellen:



LXXVI LXXVII IV

LXXVIII

Sämtliche dargestellten Verbindungen der Tabelle 4 sind kristalline, feste Substanzen und zeigten alle Eigenschaften der Phosphonigsäuren. Auch ließen sich Estergruppen im Phosphonigsäure-molekül leicht verseifen. In einem Modell-versuch erhitzte ich die 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure -(2) (LXXIX) in wässrig-alkalischer Lösung

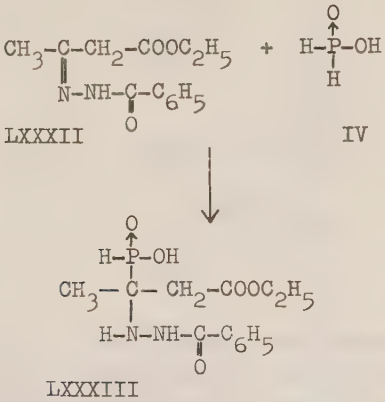


LXXIX LXXX

LXXXI

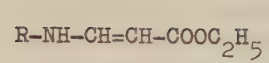
und überführte das dabei resultierende Alkali-salz (LXXX) mittels eines Ionenaustauschers in die freie Säure (LXXXI).

Nicht nur sekundäre Enamine lagerten unterphosphorige Säure an, sondern auch Acylhydrazone von β-Dicarbonyl-verbindungen scheinen die Reaktion zu geben. Als Modell-versuch ließ ich die unterphosphorige Säure (IV) auf β-Benzhydrazono-crotonsäure-äthylester (LXXXII) unter

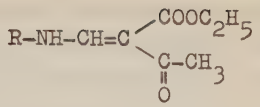


Erwärmung einwirken. Aus Aceton kristallisierte die 1-Carbäthoxy-2-benzoylhydrazino-propan-phosphonigsäure-(2) (LXXXIII) in farblosen, dünnen Nadeln aus.

In dem oben aufgeführten Reaktionsschema der Umsetzung der sekundären Enamine des Acetessigsäureesters und des Acetylacetons war angenommen worden, daß sich die unter-phosphorige Säure mit der Ketimid-Form dieser Verbindungen umsetzt, weil entsprechende tertiäre Enamine, die diese Form nicht zu bilden vermögen, nicht reagierten. Obwohl ein entgültiger Beweis für diesen Reaktionsverlauf über die Ketimid-Form nicht gegeben werden kann, sprachen für diese Annahme auch die Ergebnisse zweier weiterer Versuchs-reihen, bei denen β-Alkylamino-acrylsäure-äthylester (LXXXIV) und Alkylamino-methylen-acetessigsäure-äthyl-ester (LXXXV) mit unterphosphoriger Säure umgesetzt

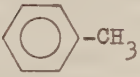


LXXXIV



LXXXV

R = $-C_6H_5$

R = 

R = $-C_6H_5$

R = $-CH_2-C_6H_5$

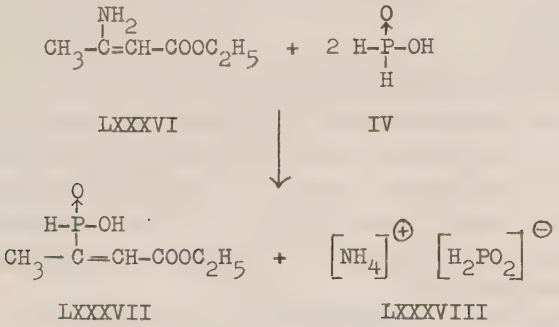
wurden. Von diesen Verbindungen ist bekannt, daß erstere vorwiegend und letztere ausschließlich in der Enamin-Form vorliegen [13]. In völliger Übereinstimmung mit den oben dargelegten Anschauungen reagierten diese Verbindungen, trotz der Ähnlichkeit ihrer Struktur mit den Enaminen des Acetessigsäure-äthylesters und Acetylacetons, nicht mit unterphosphoriger Säure.

Zu erwähnen ist schließlich noch das Verhalten des β-Amino-crotonsäure-äthylesters und des 2-Amino-penten-2-ons-(4) bei Zugabe von unterphosphoriger Säure. Bei beiden Umsetzungen erwärmte sich der Reaktionsansatz nach dem Mischen der Ausgangsprodukte (ohne Lösungsmittel). Innerhalb weniger Minuten kristallisierte eine Substanz aus, die in beiden Fällen identisch mit Ammonium-hypophosphit war. Löste ich in einem neuen Versuch die Ausgangsstoffe in wasserfreiem Dioxan, so bildeten sich beim Erhitzen zwei Flüssigkeitszonen. Beim Abkühlen kristallisierte aus der unteren Schicht Ammonium-hypophosphit aus. Um eine Hydrolyse konnte es sich bei diesen Umsetzungen jedoch nicht handeln, da Acetessigsäure-äthylester bzw. Acetylaceton nicht nachgewiesen werden konnten. Zur Aufklärung des Reaktionsvorganges wurden die primären Enamine (LXXXVI und IXC) mit zwei Mol unterphosphoriger Säure (IV) in wasserfreiem

---

13) Vergl.: H. Hennecka, Chemie der β-Dicarbonyl-verbindungen, S. 189 ff., Springer Verlag, Berlin 1950 - E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1573 (1930)

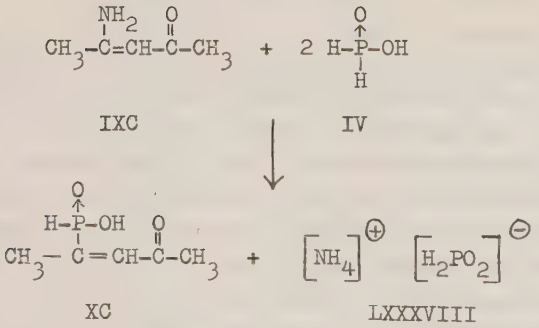
Äthanol umgesetzt. Nach mehrstündigem Erhitzen und nachfolgender Abtrennung des Ammonium-hypophosphits (LXXXVIII) und des Lösungsmittels blieb eine Flüssigkeit zurück, die keine hydrolytischen Spaltprodukte enthielt und gegenüber Oxydationsmitteln wie eine Phosphonigsäure reagierte. Das Ergebnis deutete auf folgende Umsetzung hin :



LXXXVI IV

LXXXVII LXXXVIII

bzw. :



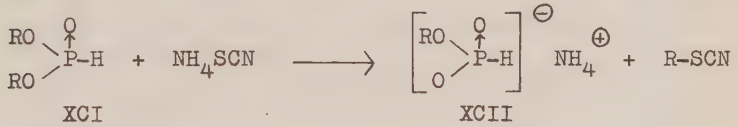
IXC IV

XC LXXXVIII

In fester Form konnten diese Phosphonigsäuren (LXXXVII und XC) nicht erhalten werden. Das schlechte Kristallisationsvermögen beruht wohl auf der an der C-P-Bindung vorhandenen Olefinstruktur und der vielen hydrophilen Gruppen im Molekül. Beobachtungen über ein ähnliches Verhalten der primären Enamine hatte G. Hain [10] bei Umsetzungen mit Dibenzyl-phosphinoxyd gemacht.

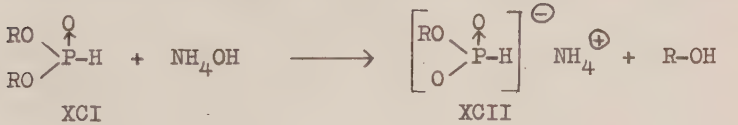
6. Additionsreaktionen von Monoestern der phosphorigen Säure an einige Azomethine

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit war erwähnt worden, daß sich die substituierten Amino-phosphonigsäuren nicht zu den entsprechenden Phosphonsäuren oxydieren ließen, weil bei den Oxydationsreaktionen die Amino-phosphonigsäuren zersetzt wurden. Die Monoester der gewünschten substituierten Amino-phosphonsäuren konnte ich in einer abschließenden Versuchsreihe dadurch gewinnen, daß ich Monoester der phosphorigen Säure an einige Azomethine addierte.
Die Darstellung der Phosphorigsäure-monoester erfolgte unter Abänderung der von T.D. Smith [14] und P.R. Hammond [15] gegebenen Herstellungsvorschriften; und zwar entweder durch Umsetzung von Dialkyl-phosphit (XCI) mit Ammonium-rhodanid



XCI XCII

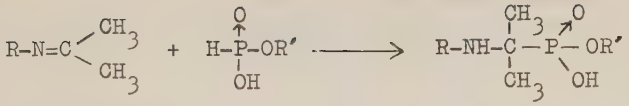
oder durch Umsetzung von Dialkyl-phosphit (XCI) mit Ammonium-



XCI XCII

hydroxyd. In beiden Fällen wurden die freien Monoester (XCIII) aus ihren Salzen (XCII) durch Behandeln mit einem sauren Ionenaustauscher gewonnen. Die Additionsreaktion der Monoester (XCIII) an Azomethine (XV) erfolgte ohne Nebenreaktion. Die erhaltenen Amino-phosphonsäuren (XCIV) sind

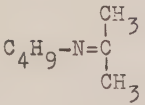
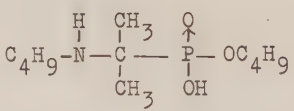
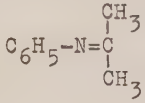
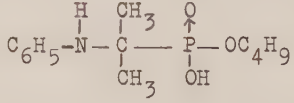
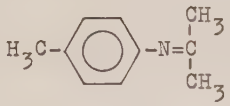
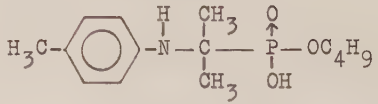
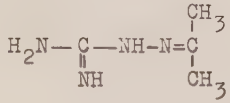
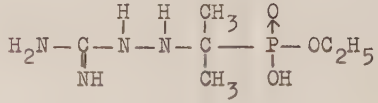
14) T.D. Smith, J. chem. Soz. (London) 5050 (1961)
15) P.R. Hammond, J. chem. Soz. (London) 2521 (1962)



XV XCIII XCIV

gut kristallisierende und stabile Substanzen, die auch aus den Einzelkomponenten - primäres Amin, Aceton und Phosphorigsäure-monoester - darstellbar sind. In Tabelle 5 sind die einzelnen Verbindungen aufgeführt.

Tabelle 5

Azomethin	Phosphonsäure-ester	F (C°)	Ausbeute (%)
		158	23,9 u. 20
		169	33,3 u. 25,9
 x)		179	21
 x)		148	26,8

x) Die Umsetzung erfolgte nicht mit dem Azomethin. Darstellung siehe im experimentellen Teil.

EXPERIMENTELLER TEIL

I n h a l t

Quantitative Bestimmung von Phosphor und Stickstoff 51
Darstellung der in der Arbeit verwendeten, nahezu wasserfreien unterphosphorigen Säure 51
α-Methylamino-isopropyl-phosphonigsäure 52
α-n-Butylamino-isopropyl-phosphonigsäure 52
Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit Aceton und 2-Aminoäthanol 53
α-(3-Methoxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 54
α-(3-Lauryloxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure ... 54
α-n-Pentadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure 55
α-n-Octadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure 56
α-Benzylamino-isopropyl-phosphonigsäure 56
α-(o-Hydroxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 57
α- (p-Hydroxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 57
α-(m-Nitrophenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 58
α-(p-Nitrophenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 59
α-(o-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 59
α-(p-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 60
α-(2,3-Dimethylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 60
α-(2-Carbmethoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 61
α-(4-Carbäthoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 62
α-(4-Dimethylamino-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure 62
α-(p-Aminoazobenzol)-isopropyl-phosphonigsäure 63
α,α'-Bis-(4,4'-diamino-diphenyl)-diisopropyl-diphosphonigsäure 63
α,α'-Bis-(4,4'-diamino-3,3'- dimethyldiphenyl)-diisopropyl-diphosphonigsäure 64

Versuche zur Oxydation N-substituierter
Amino-phosphonigsäuren 65
Veresterungen von N-substituierten
α-Amino-phosphonigsäuren 66
A) Darstellung des α-(o-Methylphenylamino)-
isopropyl-phosphonigsäure-methylesters
B) Darstellung des α-(3-Lauryloxypropylamino)-
isopropyl-phosphonigsäure-methylesters
Esterabspaltungen in N-substituierten
α-Amino-phosphonigsäuren 67
A) Verseifung der α-(4-Carbäthoxyphenylamino)-
isopropyl-phosphonigsäure
B) Verseifung der α-(2-Carbmethoxyphenylamino)-
isopropyl-phosphonigsäure
Versuche zur Darstellung von Acylamino-
phosphonigsäuren 69
Darstellung von α-Amino-benzyl-phosphonigsäure 69
Versuche zur Anlagerung von unterphosphoriger Säure
an Mono-hydrazone 70
α-Formylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure 71
α-Capronylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure 71
α-Benzoylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure 72
A) Aus Benzhydrazid, Aceton und
unterphosphoriger Säure
B) Aus Aceton-benzhydrazon und
unterphosphoriger Säure
α-Phenacetylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure 73
α-Crotonylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure 73
A) Aus Crotonsäurehydrazid, Aceton und
unterphosphoriger Säure
B) Aus Aceton-crotonsäurehydrazon und
unterphosphoriger Säure
α-Cinnamoylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure 74
α-Oxalsäuredihydrazido-diisopropyl-diphosphonigsäure 75
α-Adipinsäuredihydrazido-diisopropyl-
diphosphonigsäure 75

α-Dibenzylphosphinylhydrazino-isopropyl-
phosphonigsäure 76
Versuche zur Umsetzung von
a) unterphosphoriger Säure mit Aceton und
Thiosemicarbazid 77
b) unterphosphoriger Säure mit Aceton-thiosemicarbazon ...77
Versuche zur Umsetzung von unterphosphoriger Säure
mit Aceton-semicarbazon 77
1-Hydroxylamino-äthan-phosphonigsäure-(1) 78
1-Hydroxylamino-benzal-phosphonigsäure-(1) 78
Hydroxylamino-(2'-hydroxyphenyl)-methan-phosphonigsäure ..79
α-Hydroxylamino-isopropyl-phosphonigsäure 79
1-Carbäthoxy-2-methylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 80
1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 81
1-Carbäthoxy-2-n-butylamino-propan-phosphonigsäure-(2) ...81
1-Carbäthoxy-2-benzylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 82
A) Aus β-Benzylamino-crotonsäure-äthylester
und unterphosphoriger Säure
B) Aus Benzylamin, Acetessigsäure-äthylester
und unterphosphoriger Säure
1-Carbäthoxy-2-(4'-methylphenylamino)-propan-
phosphonigsäure-(2) 83
1-Acetyl-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 84
1-Acetyl-2-n-butylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 84
1-Acetyl-2-cyclohexylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 85
A) Aus Cyclohexylamino-penten-(2)-on-(4)
und unterphosphoriger Säure
B) Aus Cyclohexylamin, Acetylaceton
und unterphosphoriger Säure
1-Acetyl-2-benzylamino-propan-phosphonigsäure-(2) 86
1-Acetyl-2-(4'-methylphenylamino)-propan-
phosphonigsäure-(2) 87
Verseifung der 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-
phosphonigsäure-(2) 87
1-Carbäthoxy-2-benzoylhydrazino-propan-
phosphonigsäure-(2) 88

Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit
β-Aminocrotonsäure-äthylester 89
Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit
2-Amino-penten-(2)-on-(4) 90
Darstellung des Phosphorigsäure-mono-n-butylesters 90
Darstellung des Phosphorigsäure-mono-äthylesters 91
α-n-Butylamino-isopropyl-phosphonsäure-n-butylester 92
A) Durch Umsetzung des Azomethins aus n-Butylamin
und Aceton mit Phosphorigsäure-mono-butylester
B) Durch Umsetzung von n-Butylamin mit Aceton
und Phosphorigsäure-mono-n-butylester
α-Phenylamino-isopropyl-phosphonsäure-n-butylester 93
A) Durch Umsetzung des Aceton-Anils mit
Phosphorigsäure-mono-n-butylester
B) Durch Umsetzung von Anilin mit Aceton und
Phosphorigsäure-mono-n-butylester
α-(p-Methylphenylamino)-isopropyl-
phosphonsäure-mono-n-butylester 94
α-Aminoguanidino-isopropyl-phosphonsäure-äthylester 95

Quantitative Bestimmung von Phosphor und Stickstoff

Die zu analysierende Substanz wurde in der Parr-Bombe mit Natriumperoxyd oxydiert, das Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen und auf ein bestimmtes Volumen gebracht.

Zur Bestimmung des Phosphors wurde ein aliquoter Teil der Lösung mit Salpetersäure angesäuert und in der Hitze mit Ammonium-molybdat-Lösung versetzt, der Niederschlag nach dem Umfällen abgesaugt, zu $P_2O_5.24\ MoO_3$ geglüht und gewogen.

Die Stickstoffbestimmung wurde nach der Methode von Kjeldahl durchgeführt. Eine genau gewogene Menge der zu bestimmenden Substanz wurde mit Schwefelsäure und Kupfersulfat aufgeschlossen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und das damit in Freiheit gesetzte Ammoniak in titrierte Säure abdestilliert und bestimmt.

Zur Charakterisierung der Phosphonigsäuren wurde eine kleine Menge Substanz in Wasser bzw. in einer Wasser-Alkohol-Mischung gelöst. Mit Quecksilber-(II)-chlorid-Lösung schied sich beim Erhitzen Quecksilber-(I)-chlorid ab.

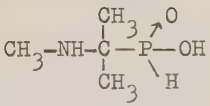
Die angegebenen Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunkt-Apparat nach Lindström bestimmt und sind nicht korrigiert.

Darstellung der in der Arbeit verwendeten, nahezu wasserfreien unterphosphorigen Säure

Die 60%ige unterphosphorige Säure des Handels wurde im evakuierten Rotationsverdampfer durch langsames Erhitzen im Wasserbad eingedampft und der Rückstand unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bis zur Kristallisation in Eis gekühlt. Die noch flüssig gebliebenen Anteile wurden abgesaugt. Zur Auf-

bewahrung wurde die bei Zimmertemperatur wieder flüssig gewordene unterphosphorige Säure in kleine, gut verschlossene Flaschen abgefüllt. Nach den Ergebnissen der Analyse ist die so gewonnene Säure 98 - 99%ig.

α-Methylamino-isopropyl-phosphonigsäure



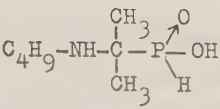
0,62 g (20 m-Mol) Methylamin - in 33,3%iger äthanolischer Lösung - wurden mit 1,32 g (20 m-Mol) unterphosphoriger Säure und 50 ml Aceton versetzt. Nach 48 Stunden wurde die bei Zimmertemperatur ausgefallene α-Methylamino-isopropyl-phosphonigsäure abgesaugt, mehrmals mit Aceton nachgewaschen und aus n-Butanol umkristallisiert. Dabei wurden 1,7 g (62 % d.Th.) Substanz erhalten. Die Säure schmolz bei 221° und löste sich leicht in Wasser, Methanol, Äthanol und sied. n-Butanol. In Aceton, Äther und Dioxan war die Substanz unlöslich.

44,4 mg Substanz: 582,9 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_4H_{12}NO_2P$ (137,12)

Ber.: P 22,59 Gef.: P 22,63

α-n-Butylamino-isopropyl-phosphonigsäure



Eine Mischung aus 1,46 g (20 m-Mol) n-Butylamin, 1,32 g (20 m-Mol) unterphosphoriger Säure und 50 ml Aceton wurde bei Zimmertemperatur zwei Tage stehen gelassen. Die während

dieser Zeit ausgefallene α-n-Butylamino-isopropyl-phosphonigsäure wurde mehrmals mit Aceton nachgewaschen und schmolz nach dem Trocknen bei 219°. Ihre Löslichkeiten entsprachen denen der α-Methylamino-isopropyl-phosphonigsäure. Die Ausbeute betrug 2,4 g (67% d.Th).

56,5 mg Substanz: 564,3 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
27,7 mg Substanz: 1,60 ml 0,1 n HCl

$C_7H_{18}NO_2P$ (179,20)

Ber.: P 17,28 Gef.: P 17,22
Ber.: N 7,82 Gef.: N 8,09

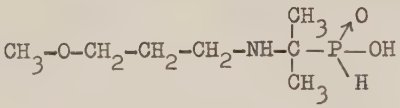
Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit Aceton und 2-Aminoäthanol

Eine Lösung von unterphosphoriger Säure in Aceton wurde mit einer Lösung einer äquimolaren Menge 2-Amino-äthanol in Aceton versetzt. Beim Zusammengeben trübte sich die Mischung und nachfolgende Erwärmung führte zur Trennung in zwei Flüssigkeitszonen. Der Reaktionsansatz wurde 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand bestand aus dem Hypophosphit des 2-Amino-äthanols. Längeres Erhitzen mit Aceton ließ lediglich die α-Hydroxy-isopropyl-phosphonigsäure [16] entstehen. Mit einer authentischen Substanz zeigte der Mischschmelzpunkt keine Depression.

Dieses Ergebnis wurde auch bei den entsprechenden Umsetzungen mit m-Aminophenol, o-Nitranilin und m-Toluidin erhalten.

16) C. Marie, Ann. chim. (8) 3, S. 363 (1904)

α-(3-Methoxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



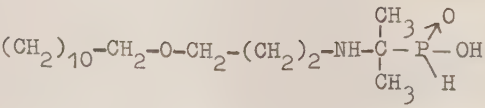
Eine Lösung von 2,67 g (30 mMol) 3-Methoxypropylamin in 20 ml Aceton wurde mit einer Lösung von 1,98 g (30 mMol) unterphosphoriger Säure in 20 ml Aceton vermischt. Der Reaktionsansatz wurde insgesamt 20 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Nach 3-stündigem Erhitzen schieden sich Öltropfen ab, die kurze Zeit später in die kristalline Form übergingen. Die α-(3-Methoxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure wurde schnell abgesaugt und sofort mit Äther, Aceton und einer Eiswasser-Aceton-Mischung ausgewaschen. Die aus Methanol umkristallisierte und über P_2O_5 getrocknete Säure wog 1,9 g (32,5 % d.Th.). Die Substanz löste sich leicht in Wasser, sied. Methanol und sied. Äthanol. Fp = 191°.

41,6 mg Substanz: 388,2 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_7H_{18}NO_3P$ (195,2)

Ber.: P 15,87 Gef.: P 16,09

α-(3-Lauryloxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



4,87 g (20 mMol) 3-Lauryloxypropylamin und 1,32 g (20 mMol) unterphosphorige Säure wurden in je 30 ml Aceton gelöst. Die Mischung beider Lösungen wurde 4 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Beim Vereinigen der Lösungen fiel das 3-Lauryloxypropylamino-hypophosphit aus, welches sich mit fortschreitender Erwärmung des Reaktionsansatzes wieder auflöste. Nach 3-stündigem Erhitzen

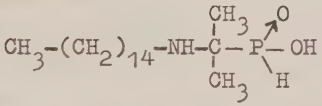
kristallisierte die ∝-(3-Lauryloxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure aus. Die Substanz wurde mit Aceton und Äther gewaschen und aus siedendem Wasser zweimal umkristallisiert. Die weißen, dünnen Kristallnadeln schmolzen bei 180° und lösten sich gut in Methanol und Äthanol, weniger gut in sied. Wasser und sied. Benzol. Die Ausbeute betrug 5,2 g (74,4 % d.Th.).

57,8 mg Substanz: 303,3 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_{18}H_{40}NO_3P$ (349,51)

Ber.: P 8,86 Gef.: P 9,04

∝-n-Pentadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure



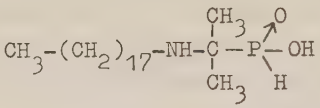
2,27 g (10 mMol) n-Pentadecylamin wurden in 100 ml Aceton gelöst und mit 0,66 g (10 mMol) unterphosphoriger Säure versetzt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad trübte sich die Mischung und nach 20 Minuten fiel die ∝-n-Pentadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure als feinkristallines Pulver an. Aus dem erkalteten Reaktionsansatz wurde die Substanz abgetrennt und mit Aceton und Äther gewaschen. Die im Vakuum über P_2O_5 getrocknete Säure wog 1,8 g (54,6 % d.Th.) und schmolz unter Zersetzung bei 175-177°. In Methanol, Äthanol, n-Butanol, Chloroform, Toluol und sied. Wasser löste sich die Phosphonigsäure leicht.

75,8 mg Substanz: 424,3 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_{18}H_{40}NO_2P$ (333,5)

Ber.: P 9,29 Gef.: P 9,65

∝-n-Octadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure



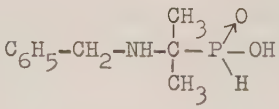
2,69 g (10 mMol) n-Octadecylamin und 0,66 g (10 mMol) unterphosphorige Säure wurden in je 20 ml Aceton gelöst, die Lösungen vereinigt und 45 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 15 Minuten bildeten sich Kristalle, die nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes abgesaugt und aus einer Aceton-Methanol-Mischung (1:1) umkristallisiert wurden. Erhalten wurden 2,2 g (58,7 % d.Th.) ∝-n-Octadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure. Die Substanz schmolz bei 200° (unter Zersetzung) und hatte ähnliche Löslichkeiten wie die ∝-n-Pentadecylamino-isopropyl-phosphonigsäure.

70,6 mg Substanz: 347,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{21}H_{46}NO_2P$ (375, 58)

Ber.: P 8,25 Gef.: P 8,47

∝-Benzylamino-isopropyl-phosphonigsäure



In 40 ml Aceton wurden 1,07 g (10 mMol) Benzylamin gelöst und mit 0,66 g (10 mMol) unterphosphoriger Säure vermischt. Das Reaktionsgemisch blieb 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen, anschließend wurde die auskristallisierte ∝-Benzylamino-isopropyl-phosphonigsäure abgesaugt, mehrmals mit Aceton nachgewaschen und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 1,2 g (56,3 % d.Th.) Säure, die in Wasser, Methanol und Äthanol löslich war. Fp = 215°.

97,1 mg Substanz: 817,3 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

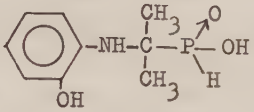
42,7 mg Substanz: 2,05 ml 0,1 n HCl

$C_{10}H_{16}NO_2P$ (213,22)

Ber.: P 14,53 Gef.: P 14,51

Ber.: N 6,57 Gef.: N 6,73

α-(o-Hydroxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



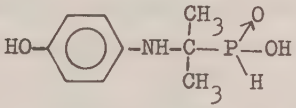
5,45 g (50 mMol) o-Aminophenol und 3,3 g (50 mMol) unterphosphorige Säure wurden in je 40 ml Aceton gelöst. Die vereinigten Lösungen wurden 12 Stunden im Sieden gehalten und nach dem Erkalten von der ausgefallenen α-(-o-Hydroxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure abgetrennt. Diese wurde - nach dem Auswaschen mit Aceton und Äther - mit 15 ml Äther 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das getrocknete, schwach rötliche Pulver schmolz unter Zersetzung bei 189°. Die Ausbeute betrug 5,1 g (47,5 % d.Th.). Die Phosphonigsäure war nur in sied. Wasser löslich.

44,4 mg Substanz: 373,4 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_9H_{14}NO_3P$ (215,19)

Ber.: P 14,39 Gef.: P 14,48

α-(p-Hydroxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



In 50 ml Aceton wurden 5,45 g (50 mMol) p-Aminophenol suspendiert und mit einer Lösung von 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure in 30 ml Aceton versetzt. Die Mischung wurde insgesamt 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 15 Minuten kristallisierte aus der noch nicht völlig klaren

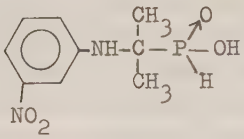
Reaktionsmischung die α-(p-Hydroxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure aus, die nach dem Erkalten des Ansatzes abgesaugt und aus einer Äthanol-Wasser-Mischung (1:3) umgefällt wurde. Die so dargestellte Substanz schmolz bei 231° (unter Zersetzung) und war in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Die Ausbeute betrug 8,1 g (75,4 % d.Th.).

26,1 mg Substanz: 222,5 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_9H_{14}NO_3P$ (215,19)

Ber.: P 14,39 Gef.: P 14,71

α-(m-Nitrophenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



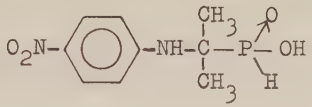
Eine Mischung aus 6,9 g (50 mMol) m-Nitranilin und 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure in 80 ml Aceton wurde 10 Stunden im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wurde die Lösung auf ca 1/3 ihres ursprünglichen Volumens eingeengt und 8 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Dabei fiel die α-(m-Nitrophenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure aus, die - aus Aceton umkristallisiert - bei 149° schmolz. Erhalten wurden 4,8 g (39,3 % d.Th.) einer schwach gelblichen, kristallinen Substanz, die sich leicht in Wasser und Methanol löste.

49,1 mg Substanz: 371,4 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_9H_{13}N_2O_4P$ (244,18)

Ber.: P 12,69 Gef.: P 13,03

∝-(p-Nitrophenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



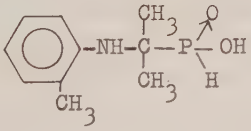
2,76 g (20 mMol) p-Nitranilin und 1,32 g (20 mMol) unterphosphorige Säure wurden nacheinander in 50 ml Aceton gelöst und 10 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde auf etwa die Hälfte des Ausgangsvolumens im Vakuum eingeengt und einen Tag im Kühlschrank aufbewahrt. Dabei kristallisierten 2,8 g (57,4 % d.Th.) der Phosphonigsäure aus. Das gelbe, kristalline Pulver wurde mehrmals mit kaltem Aceton nachgewaschen und besaß im getrocknetem Zustand einen Schmelzpunkt von 132°.

56,9 mg Substanz: 424,4 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_9H_{13}N_2O_4P$ (244,18)

Ber.: P 12,69 Gef.: P 12,86

∝-(o-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



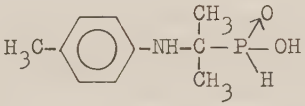
In 70 ml Aceton wurden 5,35 g (50 mMol) o-Toluidin und 3,3 g (50 mMol) unterphosphorige Säure gelöst und auf dem Wasserbad 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen - vorher wurde das Volumen der Lösung um etwa 1/3 durch Eingengen vermindert - fielen kleine Kristallnadeln aus, die, aus Aceton zweimal umkristallisiert, bei 110° schmolzen. Die Ausbeute an ∝-(o-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure betrug 9,2 g (86,3 % d.Th.). Sie löste sich gut in Wasser, Methanol und Äthanol.

51,9 mg Substanz: 446,6 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{10}H_{16}NO_2P$ (213,22)

Ber.: P 14,53 Gef.: P 14,82

α-(p-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



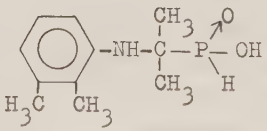
2,14 g (20 mMol) p-Toluidin in 30 ml Aceton und 1,32 g (20 mMol) unterphosphorige Säure in 10 ml Aceton wurden miteinander gemischt. Dabei fiel das p-Toluidino-hypophosphit aus, welches sich beim Erwärmen der Mischung wieder auflöste. Nach 10-minütigem Sieden kristallisierte die α-(p-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure aus, die nach insgesamt 3-stündigem Erhitzen abgesaugt, mit Aceton und Äther ausgewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Die über P_2O_5 getrocknete Säure schmolz bei 198° und war in sied. Wasser, sied. Methanol und sied. Äthanol löslich. Die Ausbeute betrug 2,9 g (68 % d.Th.).

58,3 mg Substanz: 487,5 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{10}H_{16}NO_2P$ (213,22)

Ber.: P 14,53 Gef.: P 14,42

α-(2,3-Dimethylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



Eine Lösung aus 3,63 g (30 mMol) 3-Amino-1,2-dimethylbenzol und 1,98 g (30 mMol) unterphosphoriger Säure in 80 ml Aceton wurde 8 Stunden auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum fiel die

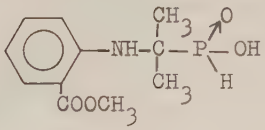
∝-(2,3-Dimethylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure kristallin an, welche abgetrennt und aus Aceton umkristallisiert wurde. Erhalten wurden 4,8 g (70,4 % d.Th.) Säure; sie löste sich gut in Wasser, Methanol und Äthanol. Unter Zersetzung schmolz die Substanz bei 134°.

43,6 mg Substanz: 346,5 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_{11}H_{18}NO_2P$ (227,25)

Ber.: P 13,63 Gef.: P 13,69

∝-(2-Carbmethoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



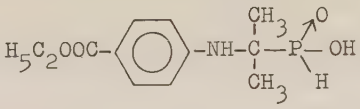
In 50 ml Aceton wurden 7,55 g (50 mMol) o-Aminobenzoesäure-methylester gelöst und mit 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure versetzt. Die Mischung wurde 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und eingeengt. Die als Rückstand verbliebene Flüssigkeit kristallisierte nicht aus. In 5 ml Aceton wurde das Produkt 30 Minuten zum Sieden erhitzt, anschließend durch Einstellen in eine Eis-Kochsalz-Mischung zum Ausfällen gebracht, abgetrennt und analysiert. Die ∝-(2-Carbmethoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure ließ sich nicht ohne Zersetzung destillieren. In Wasser löste sich die Säure gut. Die Ausbeute betrug 3,3 g (25,3 % d.Th.).

71,8 mg Substanz: 517,2 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_{11}H_{16}NO_4P$ (257,23)

Ber.: P 12,04 Gef.: P 12,41

α-(4-Carbäthoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



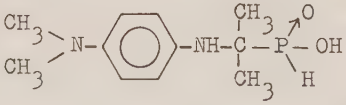
Die Lösung aus 8,25 g (50mMol) p-Aminobenzoesäure-äthylester und 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure in 80 ml Aceton wurde 6 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach 4 Stunden kristallisierte die α-(4-Carb=äthoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure aus. Mit Aceton und Äther wurde die Säure nachgewaschen und aus Aceton um=kristallisiert. Erhalten wurden 6,1 g (45% d.Th.) Substanz, deren Schmelzpunkt bei 131° lag. In Wasser, Methanol und Äthanol, sowie in sied. Aceton und sied. Chloroform war die Säure löslich.

50,6 mg Substanz: 333,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{12}H_{18}NO_4P$ (271,26)

Ber.: P 11,42 Gef.: P 11,34

α-(4-Dimethylamino-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



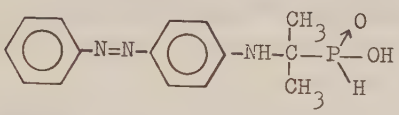
2,72 g (20 mMol) N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin - aus einem Salz frisch hergestellt - wurden in 40 ml Aceton ge=löst und mit 1,32 g (20 mMol) unterphosphoriger Säure versetzt. Dabei fiel das Amino-hypophosphit aus, welches sich beim Erwärmen wieder löste. Das Gemisch wurde 10 Stunden im Sieden gehalten und anschließend die auskristallisierte Substanz aus Methanol umkristallisiert. Erhalten wurden 3,3 g (68,2 % d.Th.) α-(4-Dimethylamino-phenylamino)-iso=propyl-phosphonigsäure, die sich, außer in sied. Methanol, in keinem anderen organischen Lösungsmittel löste. Fp = 225°.

55,3 mg Substanz: 421,8 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_{11}H_{19}N_2O_2P$ (242,26)

Ber.: P 12,79 Gef.: P 13,13

∝-(p-Aminoazobenzol)-isopropyl-phosphonigsäure



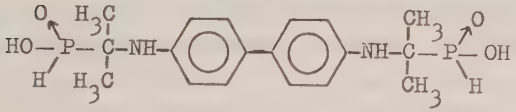
In 100 ml Aceton wurden 1,97 g (10 mMol) p-Aminoazobenzol und 0,66 g (10 mMol) unterphosphorige Säure gelöst und auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Nach etwa 10 Minuten fiel eine gelbe Substanz aus, und nach weiteren 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch zum Abkühlen beiseite gestellt. Am nächsten Tag wurde die Substanz abgesaugt und aus n-Butanol umkristallisiert. Die Ausbeute an ∝-(p-Amino-azobenzol)-isopropyl-phosphonigsäure betrug 2,2 g (72,6 % d.Th.). Fp = 169°

74,3 mg Substanz: 445,6 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_{15}H_{18}N_3O_2P$ (303,31)

Ber.: P 10,21 Gef.: P 10,31

∝, ∝'-Bis-(4,4'-diamino-diphenyl)-diisopropyl-diphosphonigsäure



Zu 3,68 g (20 mMol) Benzidin - gelöst in 40 ml Aceton - wurden 2,64 g (40 mMol) unterphosphorige Säure - ebenfalls in 40 ml Aceton gelöst - hinzugegeben. Beim Mischen fiel das Benzidin-Salz der unterphosphorigen Säure aus, welches auch durch längeres Erwärmen nicht völlig wieder in Lösung ging.

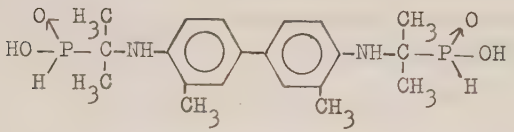
Nach 30-stündigem Erhitzen wurde die gesamte Substanz abgesaugt, mit Wasser, Aceton und Äther tüchtig nachgewaschen und anschließend in einer Aceton-Wasser-Mischung (1:2) erneut 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die abgetrennte und über P_2O_5 im Vakuum getrocknete Substanz wog 5,7 g (72 % d.Th.) und schmolz bei 195° (unter Zersetzung). Die Diphosphonigsäure war in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich.

52,9 mg Substanz: 469,8 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{18}H_{26}N_2O_4P_2$ (396,37)

Ber.: P 15,63 Gef.: P 15,31

α,α'-Bis(4,4'-diamino-3,3'-dimethyldiphenyl)-diisopropyl-diphosphonigsäure



Eine Mischung aus 4,25 g (20 mMol) o-Tolidin und 2,64 g (40 mMol) unterphosphoriger Säure in 60 ml Aceton wurde 10 Stunden auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Nach kurzer Reaktionszeit bildeten sich zwei Flüssigkeitsschichten, deren untere beim Abkühlen zu einer festen, kristallinen Masse erstarrte. Diese wurde mit Aceton und Äther zu einem feinen Pulver zerrieben. Die aus Methanol umkristallisierte Diphosphonigsäure schmolz bei 160° (bei 118° begann die Substanz zu Sintern) unter Zersetzung. Die Ausbeute betrug 6,7 g (79 % d.Th.).

50,7 mg Substanz: 426,9 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{20}H_{30}N_2O_4P_2$ (424,43)

Ber.: P 14,60 Gef.: P 14,49

Versuche zur Oxydation N-substituierter Amino-phosphonigsäuren

Die nachfolgend beschriebenen Versuche wurden mit α-Methylamino - und α-Phenylamino-isopropyl-phosphonigsäure durchgeführt.

A) Mit Wasserstoffperoxyd

Eine bestimmte Menge Phosphonigsäure - in Wasser gelöst - wurde mit einem Überschuß von H_2O_2 (10%ige wässrige Lösung) versetzt und 2 Tage bei einer Temperatur von 30° aufbewahrt. Während des Einengens der Reaktionslösung im Vakuum kristallisierte ein Teil der Phosphonigsäure wieder aus. Außerdem enthielt der Rückstand unterphosphorige Säure und Amin.

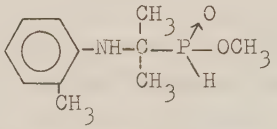
B) Mit Kaliumpermanganat

Zu einer wässrigen, 50° warmen Phosphonigsäure-Lösung wurde tropfenweise eine äquivalente Menge $KMnO_4$ - in Form einer 10%igen wässrigen Lösung - hinzugefügt. Sofort wurde die Permanganat-Lösung reduziert. Der pH der Reaktionslösung wurde während des Vorganges durch Säurezusatz auf 6 gehalten. Auch ein großer Überschuß des Oxydationsmittels wurde noch reduziert. Beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches konnte weder eine Phosphonsäure noch eine Phosphonigsäure nachgewiesen werden.

Auch mit C) Bromwasser und D) Quecksilber-(II)-chlorid als Oxydationsmittel wurden keine Amino-phosphonsäuren erhalten.

Veresterungen von N-substituierten α-Amino-phosphonigsäuren

A) Darstellung des α-(o-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure-methylesters



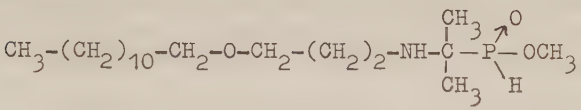
2,13 g (10 mMol) α-(o-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure wurden in 20 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung - unter Kühlung und starkem Rühren - versetzt. Unter Stickstoffentwicklung entfärbte sich die Lösung. Als die Gelbfärbung erhalten blieb, wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Zurück blieb eine ölige, klare Flüssigkeit, die nicht kristallisierte. Die unveresterte Phosphonigsäure löste sich nicht in Aceton und Äther und hatte einen pH-Wert von 3. Dagegen löste sich der Methylester dieser Säure leicht in den aufgeführten Lösungsmitteln und zeigte einen pH-Wert von 6. (pH-Messungen mit Universalindikatorpapier Merck).

88,9 mg Substanz: 701,5 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_{11}H_{18}NO_2P$ (227,25)

Ber.: P 13,63 Gef.: P 13,59

B) Darstellung des α-(3-Lauryloxypropylamino)-isopropyl-phosphonigsäure-methylesters



Zu einer Lösung von 3,5 g (10 mMol) α-(3-Lauryloxy=propylamino)-isopropyl-phosphonigsäure in 20 ml Methanol wurde bis zur bleibenden Gelbfärbung tropfenweise eine ätherische Diazomethan-Lösung hinzugegeben. Das vom Lösungs=mittel abgetrennte Reaktionsprodukt war eine ölige, farblose Flüssigkeit mit einem pH zwischen 5 und 6. Im Gegensatz zur unveresterten Säure, war der Methylester in Aceton und Äther löslich. In Lauge gelöst, entfärbte der Methylester Phenol=phthalein-Lösung.

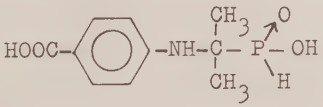
50,8 mg Substanz: 250,7 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_{19}H_{42}NO_3P$ (363,54)

Ber.: P 8,52 Gef.: P 8,50

Esterabspaltungen in N-substituierten α-Amino-phosphonigsäuren

A) Verseifung der α-(4-Carbäthoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



2,71 g (10 mMol) α-(4-Carbäthoxyphenylamino)-iso=propyl-phosphonigsäure wurden in 100 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 1,12 g (20 mMol) Kaliumhydroxyd in 150 ml Äthanol zusammen 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt.

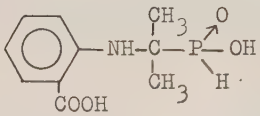
Anschließend wurde die filtrierte Lösung über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben und die aufgefangene Lösung im Vakuumverdampfer auf etwa 2/3 des ursprünglichen Volumens eingeengt. Dabei kristallisierte die α-(4-Carboxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure aus, die - zweimal aus Wasser umkristallisiert - bei 160° schmolz.

48,6 mg Substanz: 364,0 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{10}H_{14}NO_4P$ (243,21)

Ber.: P 12,74 Gef.: P 12,90

B) Verseifung der α-(2-Carbmethoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure



2,57 g (10 mMol) α-(2-Carbmethoxyphenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure, gelöst in 20 ml Wasser, wurden mit einer Lösung von 1,12 g (20 mMol) Kaliumhydroxyd in 20 ml Wasser vermischt und zwei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde mit einem stark sauren Kationenaustauscher behandelt und anschließend im Vakuum eingeengt. Zurück blieb eine farblose Flüssigkeit, die nicht kristallisierte und nicht ohne Zersetzung destillierbar war, jedoch alle Eigenschaften einer Phosphonigsäure zeigte.

57,3 mg Substanz: 423,5 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{10}H_{14}NO_4P$ (243,21)

Ber.: P 12,74 Gef.: P 12,74

Versuche zur Darstellung von Acylamino-phosphonigsäuren

A) Umsetzungen von unterphosphoriger Säure mit Paraformaldehyd und Acetamid bzw. Benzamid

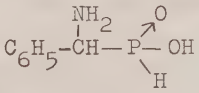
Äquimolare Mengen der Ausgangsstoffe wurden in abs. Äthanol 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Beim Aufarbeiten der Reaktionsansätze wurden die eingesetzten Produkte unverändert isoliert.

B) Umsetzungen von unterphosphoriger Säure mit N-Methylol-acetamid bzw. N-Methylol-benzamid

1. Eine äthanolische Lösung äquimolarer Mengen der Ausgangsprodukte wurde 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Auch hierbei wurden nach Ablauf der Reaktionszeit keine Umsetzungen festgestellt.

2. Ein längeres Erhitzen der Ausgangssubstanzen in abs. Dioxan führte zu einer kristallinen, phosphorfreien Verbindung, welche mit Methylen-bis-acetamid - bzw. mit Methylen-bis-benzamid - keine Schmelzpunkt-Depression ergab.

Darstellung von α-Amino-benzyl-phosphonigsäure



Das Additionsprodukt aus 1 Mol Hydrobenzamid und 2 Mol unterphosphoriger Säure wurde nach den Angaben von K.F. Storck hergestellt [6].

---

6) K.F. Storck, Dissertation, Marburg/Lahn 1961

4,3 g (10 mMol) des Additionsproduktes wurden in 50 ml 90%igem Äthanol gelöst und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, anschließend im Vakuum eingeengt und mit Wasser versetzt. Dabei kristallisierte die α-Amino-benzyl-phosphonigsäure aus, die in Methanol, Äthanol, n-Butanol und Chloroform leicht löslich war. Erhalten wurden 0,8 g (23,4 % d.Th) Substanz. Die neue Verbindung hatte einen pH-Wert von 7 (gemessen mit Universalindikatorpapier Merck) und schmolz unter Zersetzung bei 130-135°.

38,0 mg Substanz: 398,5 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
45,7 mg Substanz: 2,80 ml 0,1 n HCl

$C_7H_{10}NO_2P$ (171,14)

Ber.: P 18,10 Gef.: P 18,08
Ber.: N 8,18 Gef.: N 8,58

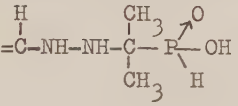
Versuche zur Anlagerung von unterphosphoriger Säure an Mono-hydrazone

Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit Benzaldehyd-hydrazon

Frisch destilliertes Benzaldehyd-hydrazon wurde in abs. Äthanol - bzw. in abs. Dioxan - gelöst und mit der äquimolaren Menge unterphosphoriger Säure versetzt. Sofort fiel eine kristalline, phosphorhaltige Substanz an, die bei 124° schmolz, Quecksilber-(II)-chlorid-Lösung in der Siedehitze bis zum Quecksilber reduzierte und mit dem Dihypophosphit des Hydrazins keine Schmelzpunkt-Depression zeigte. Das Filtrat enhielt Benzalazin, welches mit Hilfe des Schmelz - und Mischschmelzpunktes nachgewiesen wurde.

Die Umsetzungen der unterphosphorigen Säure mit den Hydrazonen des Acetons, Acetophenons und Methyl-propyl-ketons führten zu entsprechenden Ergebnissen.

α-Formylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



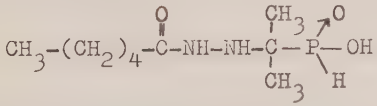
In 20 ml abs. Äthanol wurden 2,0 g (20 mMol) Form=hydrazon des Acetons und 1,32 g (20 mMol) unterphosphorige Säure gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden im Sieden gehalten und anschließend 4 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Dabei kristallisierte die α-Formylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure aus. Durch Einengen der Mutterlauge konnte die Ausbeute auf 0,4 g (12,1 % d.Th.) gesteigert werden. Mit Aceton und Äther wurde die Säure nachgewaschen und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet. Bei 122° schmolz die Substanz, die in Wasser, sied. Methanol und sied. Äthanol gut löslich war.

54,4 mg Substanz: 591,1 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_4H_{11}N_2O_3P$ (166,12)

Ber.: P 18,65 Gef.: P 18,73

α-Capronylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



0,65 g (5 mMol) Capronsäurehydrazid wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 0,33 g (5 mMol) unterphosphoriger Säure in 10 ml Aceton vermischt und 5 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach

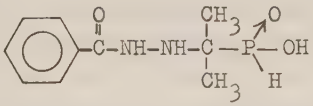
3-stündigem Erhitzen kristallisierte die ∝-Capronyl=hydrazino-isopropyl-phosphonigsäure in Form kleiner, dünner Nadeln aus, die nach Ende der Reaktionszeit abgetrennt und mit Aceton und Äther nachgewaschen wurde. Die Substanz hatte einen Schmelzpunkt von 180° und war in Wasser, Methanol und Äthanol löslich. Die Ausbeute betrug 0,8 g (67,8 % d.Th.).

49,7 mg Substanz: 380,1 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_9H_{21}N_2O_3P$ (236,26)

Ber.: P 13,11 Gef.: P 13,17

∝-Benzoylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



A) Aus Benzhydrazid, Aceton und unterphosphoriger Säure

In 40 ml Aceton wurden 2,72 g (20 mMol) Benzhydrazid und 1,32 g (20 mMol) unterphosphorige Säure gelöst und 6 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Über Nacht kristallisierte aus dem Reaktionsansatz die Phos=phonigsäure aus, die - aus Dioxan umkristallisiert - in Form kleiner Kristallnadeln erhalten wurde. Die Ausbeute be=trug 4,0 g (82,8 % d.Th.). In sied. Wasser, sied. Methanol, sied. Äthanol und sied. Dioxan war die Substanz löslich. Fp = 177°.

49,2 mg Substanz: 357,2 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_{10}H_{15}N_2O_3P$ (242,22)

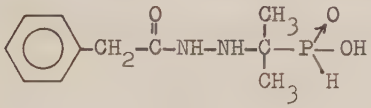
Ber.: P 12,79 Gef.: P 12,52

B) Aus Aceton-Benzhydrazon und unterphosphoriger Säure

3,52 g (20 mMol) Aceton-benzhydrazon und 1,32 g (20 mMol) unterphosphorige Säure wurden in 30 ml Methanol gelöst

und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach kurzer Zeit fiel die Phosphonigsäure aus, die nach 15 Minuten abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert wurde. Erhalten wurden 4,3 g (89 % d.Th.) Substanz. Mit der nach A) hergestellten Säure ergab das Produkt keine Schmelzpunkt-Depression.

α-Phenacetylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



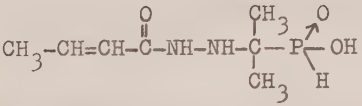
1,5 g (10 mMol) Phenylessigsäurehydrazid wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 0,66 g (10 mMol) unterphosphoriger Säure zusammen 3 Stunden auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Dann wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft. Die dabei auskristallisierte α-Phenacetylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure wurde abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Bei 140° schmolz die in Wasser, Methanol, Äthanol und n-Butanol lösliche Substanz. Die Ausbeute betrug 0,7 g (27,4 % d.Th.).

63,4 mg Substanz: 439,0 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{11}H_{17}N_2O_3P$ (256,25)

Ber.: P 12,09 Gef.: P 11,95

α-Crotonylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



A) Aus Crotonsäurehydrazid, Aceton und unterphosphoriger Säure

In 160 ml Aceton wurden 10,0 g (100 mMol) Crotonsäure-

hydrazid und 6,6 g (100 mMol) unterphosphorige Säure gelöst. Der Reaktionsansatz wurde 10 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Nach etwa 8 Stunden trübte sich die Lösung und beim Stehen über Nacht kristallisierte die α-Crotonylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure aus. Die mit Aceton mehrmals nachgewaschene und über P_2O_5 getrocknete Substanz wog 8,4 g (40,8 % d.Th.) und schmolz bei 143° unter Zersetzung. In Wasser, Methanol, Äthanol und sied. n-Butanol war die Säure löslich.

55,0 mg Substanz: 497,3 mg P_2O_5.24 MoO_3

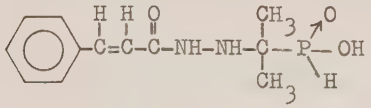
$C_7H_{15}N_2O_3P$ (206,19)

Ber.: P 15,02 Gef.: P 15,59

B) Aus Aceton-Crotonsäurehydrazon und unterphosphoriger Säure

Eine Mischung aus 7,0 g (50 mMol) Aceton-crotonsäurehydrazon und 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure in 150 ml n-Butanol wurde 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fiel die Phosphonigsäure aus, die nach dem Trocknen über P_2O_5 im Vakuum bei 143° schmolz. Erhalten wurden 5,2 g (50,5 % d.Th.) Säure. Ein Gemisch mit der nach A) hergestellten Substanz erfuhr keine Schmelzpunkt-Depression.

α-Cinnamoylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



In 30 ml Aceton wurden 1,62 g (10 mMol) Zimtsäurehydrazid und 0,66 g (10 mMol) unterphosphorige Säure gelöst und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der dickflüssige Rückstand in n-Butanol

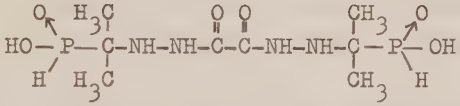
gelöst und mit einer größeren Menge Äther versetzt. Dabei fiel - unter Zusammenballung - die ∝-Cinnamoylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure aus. Diese wurde abgesaugt, mehrmals mit Äther nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Die Substanz war hygroskopisch und schmolz bei 96° unter Zersetzung. An Ausbeute wurden 0,5 g (18,7 % d.Th.) Phosphonigsäure erhalten.

48,7 mg Substanz: 308,5 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_{12}H_{17}N_2O_3P$ (268,26)

Ber.: P 11,55 Gef.: P 10,92

∝-Oxalsäuredihydrazido-diisopropyl-diphosphonigsäure



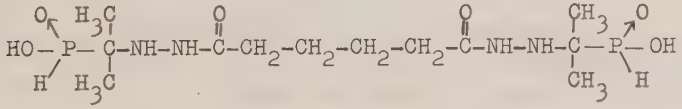
2,36 g (20 mMol) Oxalsäuredihydrazid wurden in 80 ml Aceton gelöst, mit 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure versetzt und 8 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten der Lösung fiel die Diphosphonigsäure aus, die anschließend aus Methanol umkristallisiert wurde. 4,3 g (64,5 % d.Th.) Substanz wurden erhalten. Sie löste sich in sied. Methanol und sied. Äthanol. Fp = 190°.

45,1 mg Substanz: 491,2 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_8H_{20}N_4O_6P_2$(330,23)

Ber.: P 18,76 Gef.: P 18,78

∝-Adipinsäuredihydrazido-diisopropyl-diphosphonigsäure



In 120 ml Aceton wurden 3,48 g (20 mMol) Adipinsäuredihydrazid gelöst, auf dem Wasserbad zum Sieden gebracht

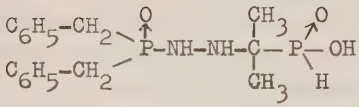
und in der Siedehitze mit 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure versetzt. Nach wenigen Sekunden war die Lösung klar und die ∝-Adipinsäuredihydrazido-diisopropyl-diphosphonigsäure kristallisierte etwa 5 Minuten später aus. Das Reaktionsprodukt bestand nach dem Erkalten aus einer teils festen, teils flüssigen Substanz. Nach der Entfernung des Lösungsmittels war innerhalb 4 Stunden das gesamte Produkt kristallin. Die mit Äther verriebene, mit Aceton nachgewaschene und aus Äthanol umkristallisierte Substanz wog 4,5 g (58,5 % d.Th.) und schmolz bei 171° (unter Zersetzung). Die Säure hatte ähnliche Löslichkeiten wie die der ∝-Oxalssäuredihydrazido-diisopropyl-diphosphonigsäure.

50,9 mg Substanz: 457,9 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{12}H_{28}N_4O_6P_2$ (386,34)

Ber.: P 16,03 Gef.: P 15,51

∝-Dibenzylphosphinylhydrazino-isopropyl-phosphonigsäure



1,3 g (5 mMol) Dibenzylphosphinsäurehydrazid und 0,33 g (5 mMol) unterphosphorige Säure wurden in 30 ml Aceton gelöst und auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stunden trübte sich die Lösung und nach weiteren 3 Stunden kristallisierte die Phosphonigsäure aus. Mit Aceton, Methanol und Äther wurde die Substanz nachgewaschen. Die Ausbeute betrug 1,1 g (60,1 % d.Th.). Der Schmelzpunkt der Säure, welche nur in sied. Wasser löslich war, lag bei 169-171°.

53,3 mg Substanz: 520,3 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{17}H_{24}N_2O_3P_2$ (366,35)

Ber.: P 16,91 Gef.: P 16,89

Versuche zur Umsetzung von

a) unterphosphoriger Säure mit Aceton und Thiosemicarbazid

b) unterphosphoriger Säure mit Aceton-thiosemicarbazon

a) Äquimolare Mengen unterphosphoriger Säure und Thiosemicarbazid wurden mit soviel Aceton versetzt, daß das Gemisch im Sieden eine klare Lösung darstellte. Nach kurzer Siedezeit entwickelte sich aus dem Reaktionsansatz Schwefelwasserstoff.

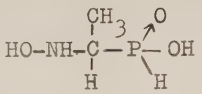
b) In abs. Methanol wurden äquimolare Mengen der Ausgangsprodukte gelöst und zum Sieden erhitzt. Auch hierbei trat nach kurzer Zeit eine Schwefelwasserstoff-Entwicklung ein.

Versuche zur Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit Aceton-semicarbazon

a) Die Umsetzung wurde unter den gleichen Bedingungen wie mit Aceton-thiosemicarbazon durchgeführt. Nach 8-stündigem Erhitzen wurden die eingesetzten Produkte unverändert isoliert.

b) Äquimolare Mengen unterphosphoriger Säure und Aceton-semicarbazon wurden in Aceton gelöst und 40 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen des Reaktionsansatzes kristallisierte eine Phosphonigsäure aus, die bei 180° schmolz und mit N,N'-Diisopropyl-hydrazin-diphosphonigsäure keine Schmelzpunkt-Depression zeigte.

1-Hydroxylamino-äthan-phosphonigsäure-(1)



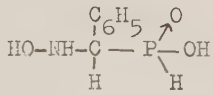
2,95 g (50 mMol) Acetaldoxim wurden mit unterphos= phoriger Säure - 3,3 g (50 mMol) - vorsichtig unter Kühlung gemischt. Danach blieb der Reaktionskolben luftdicht ver= schlossen 14 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Während dieser Zeit kristallisierte ein geringer Teil der Phos= phonigsäure aus. Anschließend wurde der Reaktionsansatz in 5 ml abs. Methanol gelöst und tropfenweise bis zur bleibenden Trübung mit Aceton versetzt. Bei der Zugabe von 200 ml Äthanol fiel die Säure als voluminöse Substanz aus, die nach mehrstündigem Stehen abgesaugt, mit Aceton und Äthanol nachgewaschen und sofort über P_2O_5 im Vakuum getrocknet wurde. Die Säure, welche zwischen 95° und 100° schmolz, war ein hygroskopisches, weißes Pulver, das in Wasser und Methanol löslich war. Die Ausbeute betrug 0,7 g (11,2 % d.Th.).

45,9 mg Substanz: 672,5 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_2H_8NO_3P$ (125,07)

Ber.: P 24,77 Gef.: P 25,26

1-Hydroxylamino-benzal-phosphonigsäure-(1)



Auf dem Wasserbad wurde eine Lösung von 4,84 g (40 mMol) Benzaldoxim und 2,64 g (40 mMol) unterphosphoriger Säure in 30 ml abs. Äthanol 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte die 1-Hydroxylamino-benzal-phos= phonigsäure-(1) aus, die - aus Wasser umkristallisiert -

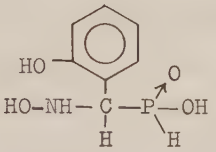
bei 189° schmolz. Erhalten wurden 0,8 g (10,7 % d.Th.) Säure.

43,3 mg Substanz: 421,9 mg P_2O_5,24 MoO_3

$C_7H_{10}NO_3P$ (187,14)

Ber.: P 16,55 Gef.: P 16,80

Hydroxylamino-(2'-hydroxyphenyl)-methan-phosphonigsäure



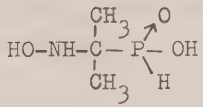
Eine Lösung aus 2,74 g (20 mMol) Salicylaldoxim und 1,32 g (20 mMol) unterphosphoriger Säure in 30 ml abs. Äthanol wurde 5 Stunden auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Die erkaltete Reaktionslösung wurde eingeengt und der flüssige Rückstand mit Aceton versetzt. Dabei kristallisierte die Phosphonigsäure aus. Sie wurde aus einer Äthanol-Aceton-Mischung (1:2) umkristallisiert und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,4 g (9,8 % d.Th.). Fp = 167° (unter Zersetzung).

46,3 mg Substanz: 409,8 mg P_2O_5.24 MoO_3

$C_7H_{10}NO_4P$ (203,14)

Ber.: P 15,25 Gef.: P 15,25

α-Hydroxylamino-isopropyl-phosphonigsäure



1,1 g (15 mMol) Acetoxim und 0,99 g (15 mMol) unterphosphorige Säure wurden in 30 ml abs. Äthanol gelöst. Nach 8-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde das Reaktionsgemisch zum Abkühlen beiseite gestellt, das Lösungsmittel

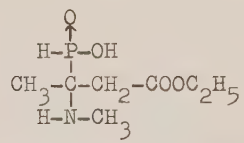
im Vakuum abdestilliert und der flüssige Rückstand in 5 ml Methanol gelöst. Auf eine tropfenweise Zugabe von Aceton und Äther kristallisierte die α-Hydroxylamino-isopropyl-phosphonigsäure aus. Im getrocknetem Zustand schmolz die Substanz bei 235° (unter Zersetzung). Sie löste sich leicht in Wasser und Methanol, dagegen nicht in Äthanol, Aceton, Äther und Chloroform. Die Ausbeute betrug 0,5 g (23,9 % d.Th.).

32,8 mg Substanz: 437,3 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_3H_{10}NO_3P$ (139,1)

Ber.: P 22,27 Gef.: P 22,92

1-Carbäthoxy-2-methylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



Eine Lösung von 4,29 g (30 mMol) β-Methylamino-crotonsäure-äthylester und 1,98 g (30 mMol) unterphos-phoriger Säure in 50 ml abs. Dioxan wurde zum Rückfluß erhitzt. Nach 15 Minuten kristallisierte die Phosphonig-säure aus, die nach insgesamt 3-stündigem Erhitzen ab-getrennt und aus einer Methanol-Aceton-Mischung (1:4) umkristallisiert wurde. Die im Vakuum über P_2O_5 ge-trocknete Säure schmolz bei 177° (unter Zersetzung) und war leicht löslich in Wasser, Methanol, sied. Äthanol und sied. n-Butanol, dagegen unlöslich in Aceton, Äther, Dioxan und Chloroform. Erhalten wurden 2,0 g (31,9 % d.Th.) Phosphonigsäure.

47,5 mg Substanz: 415,7 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

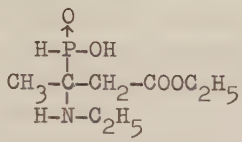
39,0 mg Substanz: 1,92 ml 0,1 n HCl

$C_7H_{16}NO_4P$ (209,19)

Ber.: P 14,81 Gef.: P 15,09

Ber.: N 6,70 Gef.: N 6,90

1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



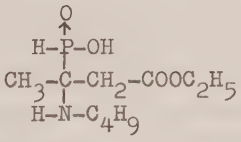
Eine zum Sieden erhitzte Lösung aus 4,71 g (30 mMol) β-Äthylamino-crotonsäure-äthylester und 1,98 g (30 mMol) unterphosphoriger Säure in 50 ml abs. Dioxan schied nach 15 Minuten eine Flüssigkeit ab, die kurze Zeit später auskristallisierte. Nach weiteren 15 Minuten wurde die 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2) abgetrennt, aus einer Methanol-Aceton-Mischung (1:4) umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. 3,3 g Ausbeute entsprachen 49,4 % der Theorie. Das feinkristalline Pulver schmolz bei 188° (unter Zersetzung) . Die Säure hatte ähnliche Löslichkeiten wie die 1-Carbäthoxy-2-methylamino-propan-phosphonigsäure-(2).

52,3 mg Substanz: 435,4 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
26,8 mg Substanz: 1,20 ml 0,1 n HCl

$C_8H_{18}NO_4P$ (223,22)

Ber.: P 13,88 Gef.: P 14,34
Ber.: N 6,28 Gef.: N 6,27

1-Carbäthoxy-2-n-butylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



Zu einer Lösung von 5,55 g (30 mMol) β-n-Butylamino-crotonsäure-äthylester in 30 ml abs. Äthanol wurde eine Lösung von 1,98 g (30 mMol) unterphosphoriger Säure in 20 ml abs. Äthanol gegeben und 10 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte

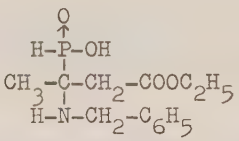
die gesuchte Phosphonigsäure noch nicht aus. Daraufhin wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt, der Rückstand in 20 ml abs. Dioxan aufgenommen und 15 Minuten auf 100° erhitzt. Jetzt kristallisierte beim Abkühlen der Reaktionslösung die Phosphonigsäure aus, die nachgewaschen und aus n-Butanol umkristallisiert wurde. Unter Zersetzung schmolz die Substanz bei 183°. Erhalten wurden 2,1 g (27,9 % d.Th.).

62,9 mg Substanz: 459,9 mg P_2O_5.24 MoO_3
29,8 mg Substanz: 1,20 ml 0,1 n HCl

$C_{10}H_{22}NO_4P$ (251,27)

Ber.: P 12,33 Gef.: P 12,59
Ber.: N 5,55 Gef.: N 5,64

1-Carbäthoxy-2-benzylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



A) Aus β-Benzylamino-crotonsäure-äthylester und unterphosphoriger Säure

In 50 ml abs. Dioxan wurden 6,58 g (30 mMol) β-Benzylamino-crotonsäure-äthylester und 1,98 g (30 mMol) unterphosphorige Säure gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach 10 Minuten fiel die Phosphonigsäure kristallin an. Der Schmelzpunkt der Säure, die aus n-Butanol umkristallisiert wurde, lag bei 193°. Die Ausbeute betrug 3,9 g (45,4 % d.Th.).

68,8 mg Substanz: 432,5 mg P_2O_5.24 MoO_3
40,1 mg Substanz: 1,42 ml 0,1 n HCl

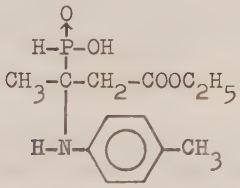
$C_{13}H_{20}NO_4P$ (285,29)

Ber.: P 10,86 Gef.: P 10,83
Ber.: N 4,91 Gef.: N 4,97

B) Aus Benzylamin, Acetessigsäure-äthylester und unterphosphoriger Säure

3,21 g (30 mMol) Benzylamin, 3,9 g (30 mMol) Acetessigsäure-äthylester und 1,98 g (30 mMol) unterphosphorige Säure wurden in 50 ml abs. Äthanol gelöst. Nach 7-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand mit 15 ml abs. Dioxan versetzt und auf 100° erhitzt. Wenige Sekunden nach Erreichung der Temperatur fiel die Phosphonigsäure aus, die - aus n-Butanol umkristallisiert - identisch war mit der nach A) hergestellten Substanz (Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt). Erhalten wurden 4,2 g (49,1 % d.Th.) Phosphonigsäure.

1-Carbäthoxy-2-(4'-methylphenylamino)-propan-phosphonigsäure-(2)



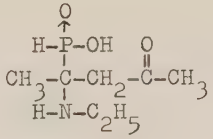
Eine Mischung aus 5,35 g (50 mMol) p-Toluidin, 6,5 g (50 mMol) Acetessigsäure-äthylester und 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure in 30 ml abs. Äthanol wurde 5 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Während des Erkaltens der Reaktionslösung kristallisierte die Phosphonigsäure aus. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol wurden 3,7 g (25,3 % d.Th.) Substanz erhalten. Diese schmolz bei 129° und löste sich in Wasser, sied. Methanol und sied. Äthanol.

84,4 mg Substanz: 539,3 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{13}H_{20}NO_4P$ (285,29)

Ber.: P 10,86 Gef.: P 11,01

1-Acetyl-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



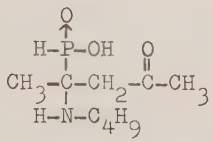
6,35 g (50 mMol) 2-Äthylamino-penten-(2)-on-(4) wurden mit 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure gemischt - dabei erwärmte sich der Reaktionsansatz - und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach etwa 20 Stunden kristallisierte die Phosphonigsäure aus. Aus einer Äthanol-Aceton-Mischung (1:5) wurde die Säure umkristallisiert und anschließend im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Erhalten wurden 2,0 g (20,7 % d.Th.) 1-Acetyl-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2). Fp = 122°.

46,6 mg Substanz: 432,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
27,3 mg Substanz: 1,44 ml 0,1 n HCl

$C_7H_{16}NO_3P$ (193,19)

Ber.: P 16,04 Gef.: P 16,00
Ber.: N 7,25 Gef.: N 7,39

1-Acetyl-2-n-butylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



Eine Mischung aus 7,75 g (50 mMol) 2-n-Butylamino-penten-(2)-on-(4) und 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Phosphonigsäure, die nach etwa 12 Stunden auskristallisierte, wurde mit Aceton ausgewaschen und zweimal mit je 20 ml Aceton 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die aus einer Äthanol-Aceton-Mischung (1:5) umkristallisierte Säure schmolz bei 125°. An Ausbeute wurden 1,7 g (15,4 %

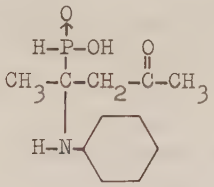
d.Th.). erhalten. Die Säure war löslich in Wasser, Methanol und Äthanol. Ähnliches gilt auch für die nachfolgend beschriebenen Phosphonigsäuren dieser Versuchsreihe.

53,1 mg Substanz: 432,5 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
32,3 mg Substanz: 1,48 ml 0,1 n HCl

$C_9H_{20}NO_3P$ (221,24)

Ber.: P 14,00 Gef.: P 14,04
Ber.: N 6,33 Gef.: N 6,42

1-Acetyl-2-cyclohexylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



A) Aus 2-Cyclohexylamino-penten-(2)-on-(4) und unterphosphoriger Säure

Äquimolare Mengen 2-Cyclohexylamino-penten-(2)-on-(4) - 5,44 g (30 mMol) - und unterphosphoriger Säure - 1,98 g (30 mMol) - wurden miteinander gemischt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Am Tage darauf waren 1,1 g (14,8 % d.Th.) 1-Acetyl-2-cyclohexylamino-propan-phosphonigsäure auskristallisiert. Nach dem Auswaschen und Trocknen im Vakuum schmolz die Substanz bei 138° unter Zersetzung.

58,0 mg Substanz: 434,6 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
48,1 mg Substanz: 2,00 ml 0,1 n HCl

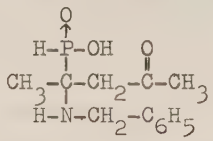
$C_{11}H_{22}NO_3P$ (247,28)

Ber.: P 12,53 Gef.: P 12,92
Ber.: N 5,67 Gef.: N 5,82

B) Aus Cyclohexylamin, Acetylaceton und unterphosphoriger Säure

Eine Mischung aus 4,96 g (50 mMol) Cyclohexylamin, 5,0 g (50 mMol) Acetylaceton und 3,3 g (50 mMol) unterphosphoriger Säure in 30 ml abs. Äthanol wurde 16 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten bildete sich eine kristalline Substanz, die in allen Eigenschaften identisch war mit der nach A) hergestellten Verbindung. Erhalten wurden hierbei 2,5 g (20,2 % d.Th.) Phosphonigsäure.

1-Acetyl-2-benzylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



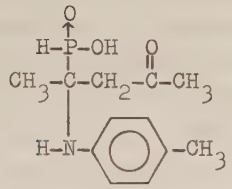
5,68 g (30 mMol) 2-Benzylamino-penten-(2)-on(4) wurden mit 1,98 g (30 mMol) unterphosphoriger Säure gemischt und 48 Stunden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Beim Zugeben von Dioxan fiel eine Substanz aus, die abgetrennt und aus einer Äthanol-Aceton-Mischung (1:2) umkristallisiert wurde. Dabei wurden 1,4 g (18,3 % d.Th.) Säure erhalten. Fp = 134° (Zersetzung).

61,9 mg Substanz: 438,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
33,2 mg Substanz: 1,36 ml 0,1 n HCl

$C_{12}H_{18}NO_3P$ (255,26)

Ber.: P 12,14 Gef.: P 12,21
Ber.: N 5,49 Gef.: N 5,75

1-Acetyl-2-(4'-methylphenylamino)-propan-phosphonigsäure-(2)



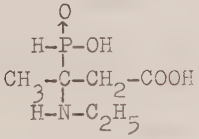
In 60 ml abs. Äthanol wurden 3,21 g (30 mMol) p-Toluidin, 3,0 g (30 mMol) Acetylaceton und 1,98 g (30 mMol) unterphosphorige Säure gelöst und 10 Stunden auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fiel die Phosphonigsäure kristallin an. Ein weiterer Teil der Substanz wurde durch Einengen der Mutterlauge gewonnen. Die aus Äthanol umkristallisierte und im Vakuum über P_2O_5 getrocknete Säure hatte einen Schmelzpunkt von 195°. Die Ausbeute betrug 1,2 g (15,7 % d.Th.).

62,0 mg Substanz: 449,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$
35,0 mg Substanz: 1,40 ml 0,1 n HCl

$C_{12}H_{18}NO_3P$ (255,26)

Ber.: P 12,14 Gef.: P 12,48
Ber.: N 5,49 Gef.: N 5,60

Verseifung der 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2)



In 40 ml Wasser wurden 2,23 g (10 mMol) 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2) gelöst und mit einer Lösung von 1,12 g (20 mMol) Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser

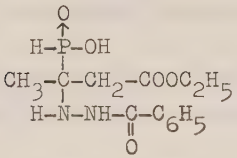
versetzt. Nach 3-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die filtrierte Lösung über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben und anschließend der Durchlauf bis auf ein Volumen von etwa 5 ml im Vakuum eingeengt. Auf Zugabe von 50 ml Aceton kristallisierte innerhalb 8 Stunden die 1-Carboxy-2-äthylamino-propan-phosphonigsäure-(2) aus. Die Säure schmolz bei 169° und löste sich in Wasser, Methanol und Äthanol. Erhalten wurden 0,9 g (46 % d.Th.) Substanz.

44,9 mg Substanz: 412,2 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_6H_{14}NO_4P$ (195,16)

Ber.: P 15,87 Gef.: P 15,81

1-Carbäthoxy-2-benzoylhydrazino-propan-phosphonigsäure-(2)



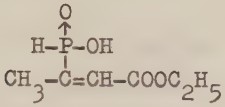
Ein Gemisch aus 7,45 g (30 mMol) Benzhydrazono-crotonsäure-äthylester und 1,98 g (30 mMol) unterphosphoriger Säure wurde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach etwa 15 Minuten bestand das Reaktionsprodukt aus einer zähflüssigen Masse. Der Reaktionsansatz wurde nun mit 15 ml Aceton versetzt und bis zur Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte die Phosphonigsäure aus. Die Ausbeute betrug 4,5 g (47,7 % d.Th.). In Wasser, Methanol, sied. Äthanol und sied. Chloroform löste sich die Substanz. Fp = 141° (Zersetzung).

86,9 mg Substanz: 498,2 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_{13}H_{19}N_2O_5P$ (314,29)

Ber.: P 9,85 Gef.: P 9,88

Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit β-Aminocrotonsäure-äthylester



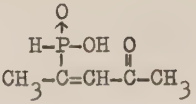
In 30 ml abs. Äthanol wurden 3,87 g (30 mMol) β-Aminocrotonsäure-äthylester mit 3,96 g (60 mMol) unterphosphoriger Säure vermischt und 12 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein zähflüssiger Rückstand, der sich nach Hinzufügen von 15 ml abs. Dioxan in 2 Schichten auftrennte. Die untere Zone bestand aus Ammonium-hypophosphit. (Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Ammonium-hypophosphit ergab keine Schmelzpunkt-Depression). Von der oberen Schicht des Reaktionsgemisches - es enthielt keinen Acetessigsäure-äthylester - wurde nach 10-stündigem Erhitzen das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der flüssige Rückstand, der nicht in kristalliner Form erhalten wurde, auf seine Eigenschaften hin untersucht. Der Rückstand war stickstofffrei, löste sich in Lauge, Wasser, Methanol, Äthanol und Aceton und reduzierte Quecksilber-(II)-chlorid-Lösung in der Siedehitze nur bis zum Quecksilber-(I)-chlorid.

58,6 mg Substanz: 610,8 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

$C_6H_{11}O_4P$ (178,13)

Ber.: P 17,39 Gef.: P 17,97

Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit 2-Amino-penten-(2)-on-(4)



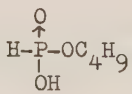
Mit 2,97 g (30 mMol) 2-Amino-penten-(2)-on(4) und 3,96 g (60 mMol) unterphosphoriger Säure wurde eine entsprechende Umsetzung wie mit α-Aminocrotonsäure-äthylester und unterphosphoriger Säure ausgeführt. Nach der Abtrennung des Ammonium-hypophosphits wurde das Reaktionsgemisch, welches keine hydrolytischen Spaltprodukte enthielt, 12 Stunden zum Sieden erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der stickstofffreie, flüssige Rückstand besaß alle Eigenschaften einer Phosphonigsäure.

50,2 mg Substanz: 648,5 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_5H_9O_3P$ (148,1)

Ber.: P 20,91 Gef.: P 21,62

Darstellung des Phosphorigsäure-mono-n-butylesters



Äquimolare Mengen Dibutylphosphit und Ammoniumrhodanid wurden miteinander gemischt und 4 Stunden lang auf 125° erhitzt. Die dabei entstandene klare Lösung nahm bald einen rötlichen Farbton an und erstarrte beim Erkalten. Mit Äther wurde die hygroskopische Masse mehrmals extrahiert und abgesaugt, dann in wenig Methanol gelöst und über Aktivkohle filtriert. Aus dem farblosen Filtrat kristallisierte - nach Zugabe einer größeren Menge Aceton - das Butyl-ammonium-phosphit aus. Die Kristallblättchen

schmolzen bei 106°. (T.D. Smith [14] gab für diese Substanz einen Schmelzpunkt von 87° an).

36,6 mg Substanz: 425,1 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_4H_{14}NO_3P$ (155,14)

Ber.: P 19,97 Gef.: P 19,99

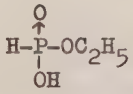
In Form einer 10%igen wässrigen Lösung wurde das Butylammonium-phosphit über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben und anschließend im Vakuum-Rotationsverdampfer eingeengt. Der Phosphorigsäure-mono-n-butylester ist eine farblose Flüssigkeit.

66,1 mg Substanz: 863,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_4H_{11}O_3P$ (138,11)

Ber.: P 22,43 Gef.: P 22,49

Darstellung des Phosphorigsäure-mono-äthylesters



Frisch destilliertes Diäthylphosphit wurde mit der äquimolaren Menge Ammoniak - in Form einer 25%igen wässrigen Lösung - vermischt und 1 Stunde im verschlossenen Reaktionskolben bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Danach wurde die Reaktionslösung eingeengt, mit Aceton versetzt und das dabei ausgefallene Äthyl-ammonium-phosphit aus einer Methanol-Aceton-Mischung (1:1) umkristallisiert. Die Substanz hatte einen Schmelzpunkt von 99°. (P.R. Hammond [15] gab für dieses Produkt einen um 5 ° tiefer liegenden Schmelzpunkt an).

14) T.D. Smith, J.chem.Soz.(London) 5050 (1961)

15) P.R. Hammond, J.chem. Soz.(London) 2521 (1962)

67,0 mg Substanz: 939,9 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_2H_{10}NO_3P$ (127,1)

Ber.: P 24,37 Gef.: P 24,19

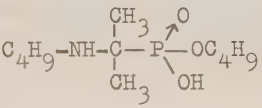
Eine 10%ige äthanolische Lösung des Äthyl-ammonium-phosphits wurde mit einem stark sauren Kationenaustauscher behandelt und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel getrennt. Der Rückstand, der Phosphorigsäure-mono-äthylester, war eine farblose Flüssigkeit.

63,5 mg Substanz: 997,7 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_2H_7O_3P$ (110,05)

Ber.: P 28,15 Gef.: P 27,09

α-n-Butylamino-isopropyl-phosphonsäure-n-butylester



A) Durch Umsetzung des Azomethins aus n-Butylamin und Aceton mit Phosphorigsäure-mono-n-butylester

In 50 ml abs. Äthanol wurden 1,13 g (10 mMol) des Azomethins und 1,38 g (10 mMol) Phosphorigsäure-mono-n-butylester gelöst und 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der größte Teil des Lösungsmittels im Vakuum überdestilliert und der verbliebene Rückstand im Kühlschrank aufbewahrt. Die dabei ausgefallene Substanz, die mit Aceton gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet wurde, schmolz bei 158° (unter Zersetzung). Erhalten wurden 0,6 g (23,9 % d.Th.). In Wasser, Methanol und Äthanol löste sich der Phosphonsäure-ester, dagegen war er in Aceton, Äther und Benzol unlöslich. Beim Erhitzen mit Quecksilber-(II)-chlorid-Lösung erfolgte keine Reduktion.

77,8 mg Substanz: 568,3 mg $P_2O_5 . 24\ MoO_3$

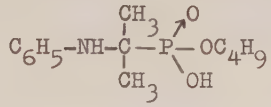
$C_{11}H_{26}NO_3P$ (251,31)

Ber.: P 12,33 Gef.: P 12,55

B) Durch Umsetzung von n-Butylamin mit Aceton und Phosphorigsäure-mono-n-butylester

0,73 g (10 mMol) n-Butylamin und 1,38 g (10 mMol) Phosphorigsäure-mono-n-butylester wurden in 40 ml Aceton gelöst und 36 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde der Reaktionsansatz in den Kühlschrank gestellt. Innerhalb 10 Stunden kristallisierten 0,5 g (20 % d.Th.) einer Substanz aus, deren Mischschmelzpunkt mit dem nach A) hergestellten Produkt keine Schmelzpunkt-Depression zeigte.

α-Phenylamino-isopropyl-phosphonsäure-n-butylester



A) Durch Umsetzung des Aceton-Anils mit Phosphorigsäure-mono-n-butylester

Eine Lösung aus 1,33 g (10 mMol) Aceton-Anil und 1,38 g (10 mMol) Phosphorigsäure-mono-n-butylester in 50 ml abs. Äthanol wurde 7 Stunden im Sieden gehalten. Beim Einengen des Reaktionsgemisches kristallisierte der Phosphonsäureester aus, der - aus Aceton umkristallisiert - bei 169° schmolz (unter Zersetzung). Der α-Phenylamino-isopropyl-phosphonsäure-n-butylester löste sich in Wasser, Methanol, Äthanol und sied. Aceton. Die Ausbeute betrug 0,9 g (33,3 % d.Th).

36,8 mg Substanz: 237,8 mg $P_2O_5 \cdot 24\ MoO_3$

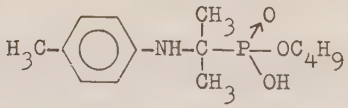
$C_{13}H_{22}NO_3P$ (271,3)

Ber.: P 11,42 Gef.: P 11,11

B) Durch Umsetzung von Anilin mit Aceton und Phosphorigsäure-mono-n-butylester

In 30 ml Aceton wurden 1,38 g (10 mMol) Phosphorigsäure-mono-n-butylester und 0,93 g (10 mMol) Anilin gelöst und 12 Stunden auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt. Der Phosphonsäure-ester kristallisierte beim Erkalten der Reaktionslösung aus. Das aus Aceton umkristallisierte Produkt wog 0,7 g (25,9 % d.Th.) und war identisch mit der nach A) hergestellten Substanz. (Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Löslichkeiten, Verhalten gegen Quecksilber-(II)-chlorid-Lösung).

α-(p-Methylphenylamino)-isopropyl-phosphonsäure-n-butylester



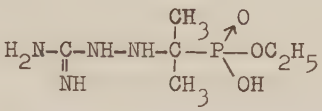
Eine Lösung aus 1,07 g (10 mMol) p-Toluidin und 1,38 g (10 mMol) Phosphorigsäure-mono-n-butylester in 60 ml Aceton wurde 30 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die beim Abkühlen der Lösung auskristallisierte Substanz wurde mit eisgekühltem Methanol und Äther nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Erhalten wurden 0,6 g (21 % d.Th.) Phosphonsäure-ester mit einem Schmelzpunkt von 179°. Die Kristallnadeln lösten sich in Chloroform, sied. Wasser, sied. Methanol, sied. Äthanol und sied. Aceton.

47,4 mg Substanz: 298,2 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_{14}H_{24}NO_3P$ (285,3)

Ber.: P 10,86 Gef.: P 10,85

α-Aminoguanidino-isopropyl-phosphonsäure-äthylester



1,36 g (10 mMol) Aminoguanidin-hydrogenkarbonat wurden in 50 ml abs. Äthanol suspendiert und mit 1,1 g (10 mMol) Phosphorigsäure-mono-äthylester versetzt. Nach 15-minütigem Erhitzen wurde vom Unlöslichen abfiltriert, das Filtrat zur Hälfte im Vakuum-Rotationsverdampfer eingeengt und mit soviel Aceton versetzt, daß bei Zimmertemperatur gerade noch eine klare Lösung erhalten blieb. Dieses Reaktionsgemisch wurde noch 60 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte der Phosphonsäure-ester aus, der anschließend aus Aceton umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 0,6 g (26,8 % d. Th.). In Wasser, sied. Methanol, sied. Äthanol, sied. Aceton und sied. Chloroform war die Substanz löslich. Fp = 148°.

50,8 mg Substanz: 409,1 mg $P_2O_5.24\ MoO_3$

$C_6H_{17}N_4O_3P$ (224,21)

Ber.: P 13,85 Gef.: P 13,87

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von Herrn Prof. Dr. G. Schenck geleiteten Institut für Pharmazeutische Chemie der Freien Universität Berlin ; sie wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. N. Kreutzkamp ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. N. Kreutzkamp danke ich für die jederzeit gewährte wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner danke ich dem Direktor des Instituts für Pharmazeutische Chemie, Herrn Prof. Dr. G. Schenck, für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und für die Bereitstellung der Mittel.

Lebenslauf

Am 17. November 1935 wurde ich, Christian Schimpfky, als dritter Sohn meiner Eltern, des Zahnarztes Walter Schimpfky und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Klut, in Großenhain in Sachsen geboren.

In den Jahren 1942 bis 1950 besuchte ich die Volksschule und anschließend, von 1950 bis 1954, die Oberschule in meiner Geburtsstadt. Nach Erlangung des Abiturs zog ich nach West-Berlin, wo ich nach einjährigem Besuch des Sophie-Scholl-Gymnasiums die Anerkennung meines Reifezeugnisses erhielt. Vom 1. April 1956 bis zum 31. März 1958 war ich Praktikant in der Elisabeth-Apotheke in Berlin-Lankwitz und bestand am 28. März 1958 die pharmazeutische Vorprüfung. Im Sommersemester 1958 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert und legte dort nach sechs Semestern im April 1961 die Pharmazeutische Prüfung ab. Als Kandidat der Pharmazie war ich in der Stadt-Apotheke in Berlin-Zehlendorf tätig. Im Juni 1962 erhielt ich meine Bestallung als Apotheker.

Noch im Jahre 1961 setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort und begann im Pharmazeutischen Institut unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Norbert Kreutzkamp mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Drawert, Eckhardt, Hänsel, Jahr, Kreutzkamp, Lassen, Lautsch, Rommeney, Schenck, Schmidt, Schulte, Schütte, Vidic und Wojahn, die Herren Dozenten Clemens, Frömming, Koransky und Loth sowie die Herren Dr. Parthey und Dr. Seelert.